ANTIDEPRESSIVA

Projekt Farmaka
In opdracht van VAD

VAD
Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen
Vanderlindenstraat 15
1030 Brussel
Tel.: 02/423.03.33 - Fax: 02/423.03.34
Email: / website: http://www.vad.be

Colofon

Verantwoordelijke uitgever:
VAD, Vereniging voor Alcohol- en andere Drugproblemen
F. Matthys, Vanderlindenstraat 15, 1030 Brussel

Inhoudsopgave

Algemeen voorwoord

Bronnen
Dit dossier, dat gemaakt is in opdracht van VAD, bevat drie documenten, telkens over één geneesmiddelengroep, nl. benzodiazepines, analgetica en antidepressiva.

Voor de samenstelling van dit dossier hebben we ons gebaseerd op verschillende literatuurgegevens.
De zoekstrategie voor literatuur bestaat erin in de eerste plaats gegevens te verzamelen die reeds een overzicht bevatten van goed uitgevoerd onderzoek. Onder kwalitatief goed uitgevoerd onderzoek verstaan we in de eerste plaats gerandomiseerd en indien mogelijk dubbel blind uitgevoerd onderzoek. Het staat vast dat de wijze waarop wetenschappelijk onderzoek uitgevoerd wordt, invloed heeft op de bekomen resultaten. Dubbel blind betekent dat patiënten noch artsen weten welke behandeling toegediend wordt. Als artsen en/of patiënten niet geblindeerd zijn voor de behandeling en dus weet hebben hiervan, kan dit een vertekening van het bekomen effect voor gevolg hebben. Men spreekt hier over 'bias'. Als patiënten niet gerandomiseerd werden, wat betekent dat ze niet op een toevallige wijze aan een bepaalde behandeling toegewezen werden, kan ook dit het effect van de behandeling beïnvloeden.

Zich baseren op dergelijk goed uitgevoerd onderzoek voor de praktijkvoering, is wat men nu 'evidence-based' medicine is gaan noemen.
Een aantal bronnen die hieraan tegemoet komen en die in dit dossier regelmatig gebruikt werden, zijn o.m.:

- de Cochrane Library[1]. Op internationaal niveau bestaat een Cochrane Collaboration, die centra heeft in verschillende landen. De bedoeling van deze centra is bestaande wetenschappelijke gegevens bundelen in systematische reviews en meta-analyses, om op deze wijze het klinisch nut van een behandeling beter en sneller te kunnen beoordelen in de praktijk.

- het boek 'Clinical Evidence'[2]. Dit is een compendium waar men vertrekt van klinische vragen en nagaat welk wetenschappelijk onderzoek hierover beschikbaar en nog niet beschikbaar is.

- Nederlandse Standaarden[3]. Het Nederlands Huisartsen Genootschap heeft reeds vrij lang een traditie in het produceren van guidelines voor de huisartsgeneeskunde, zowel wat betreft diagnostiek als wat betreft behandeling.

Naast deze overzichtspublicaties, hebben we in belangrijke mate gebruik gemaakt van een aantal onafhankelijke geneesmiddeleninformatiebronnen. Internationaal bestaat er een vereniging, nl. ISDB[4] (International Society of Drug Bulletins), waarvan Projekt Farmaka overigens ook lid is. Deze vereniging overkoepelt alle centra die industrie-onafhankelijke geneesmiddeleninformatie promoten en hiertoe ook een tijdschrift uitgeven.
Voor België zijn dit: de Folia Pharmacotherapeutica[5] (Belgisch Centrum voor Farmakotherapeutische Informatie vzw) en Geneesmiddelenbrief[6].
Voor Frankrijk is dit: La Revue Prescrire[7] en voor Nederland: Geneesmiddelenbulletin[8].

Waar de bovengenoemde geraadpleegde bronnen geen antwoord konden geven op de problematiek, is gezocht naar originele publicaties. Dit is bv. vaak het geval wanneer we zoeken naar epidemiologische gegevens over gebruik en gebruikskenmerken.

Daarnaast hebben we ons voor de farmacologische eigenschappen van de geneesmiddelen in grote mate gebaseerd op bestaande handboeken, nl. het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium[9] (België), het Farmacotherapeutisch Kompas[10] (Nederland) en de Martindale[11].

Opbouw van het dossier

Ieder van de 3 documenten bevat 3 grote delen: 1. het middel; 2. de gebruiker; 3. de omgeving van de gebruiker.

De gegevens over het geneesmiddel zijn voor de drie groepen op dezelfde manier weergegeven. Het gaat hierbij telkens over het werkingsmechanisme, de indicaties waarvoor het geneesmiddel aangewezen is, de werkzaamheid van het geneesmiddel, de ongewenste effecten (of bijwerkingen), de contra-indicaties, interacties en gebruik bij zwangerschap en borstvoeding.

Het onderzoek over de gebruiker en/of de omgeving is voor de drie geneesmiddelengroepen niet even uitgebreid. Hier moeten we vaststellen dat we voor de Belgische situatie enkel wat betreft benzodiazepines over voldoende wetenschappelijk onderzoek beschikken, om een goed onderbouwd profiel van de gebruiker, de gebruikspatronen en gebruikskenmerken, en de invloed van verschillende partners (voorschrijver, apotheker, familie, overheid, farmaceutische industrie) te schetsen. Over deze gegevens beschikken we in de Belgische context niet voor analgetica en antidepressiva. Dit betekent dat echte determinanten voor het gebruik van analgetica en antidepressiva alsnog ontbreken. Toch kunnen bepaalde Bepaalde gebruikspatronen en evoluties kunnen evenwel wel vastgesteld worden. Maar goed opgezet wetenschappelijk onderzoek dat duidelijk maakt welke uit de vele beïnvloedende factoren nu precies belangrijk zijn om interventies op te baseren, ontbreekt voor beide geneesmiddelengroepen.

Bij het gebruik van geneesmiddelen spelen verschillende factoren en verschillende partners een rol. Dat deze niet altijd dezelfde belangen hebben werd in december jl. in een editorial van de Jama[12] nog eens duidelijk gemaakt, als het gaat om de vraag welk antidepressivum de voorkeur geniet. Artsen en patiënten zoeken meestal naar een behandeling met antidepressiva waarbij voor de patiënt het grootste nut en de minste kans op bijwerkingen bestaat. De overheid zoekt naar een middel om de kosten te kunnen verminderen, terwijl de farmaceutische industrie zoekt naar een uniek voordeel voor een specifiek antidepressivum, zodat het niet meer nodig is om te concurreren op basis van een lagere prijs.

Een goed inzicht in de rol van alle partners, zeker ook als het gaat om geneesmiddelen zonder voorschrift zoals analgetica, is onontbeerlijk voor verdere interventies.

Praktisch

In principe wordt in dit dossier voor de benaming van geneesmiddelen steeds gebruik gemaakt van de stofnaam, en niet van de merknaam. Waar het om weinig bekende stofnamen gaat, is de merknaam vermeld tussen haakjes. Als bijlage 1 van elk document is

een lijst opgenomen van alle in België beschikbare resp. analgetica, antidepressiva en benzodiazepines, met vermelding van de stofnaam én de merknaam.

Verschillende woorden in het dossier zijn gemerkt met een sterretje. Dit betekent dat deze woorden opgenomen zijn in de afzonderlijk bijgevoegde verklarende woordenlijst.

Volgende auteurs hebben meegewerkt aan de productie van dit dossier: Dominique Boudry, Hilde Habraken, Kris Soenen en Katia Verhamme.

We bedanken ook graag Gilles Geeraerts (VAD) en Jan Van Bouchaute (MSOC Gent) voor hun waardevolle feedback.

Projekt Farmaka in opdracht van VAD, december, 2001

Referenties

1. Cochrane Collaboration. http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/mainindex.htm
2. Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for health care. BMJ Publishing Group. http://www.clinicalevidence.org
3. Standaarden Nederlands Huisartsen Genootschap. http://nhg.artsennet.nl/
4. ISDB. International Society of Drug Bulletins. http://prn.usm.my/isdb.html
5. Folia Farmakotherapeutica. http://www.bcfi.be/folia_nl/index.htm
6. Geneesmiddelenbrief. http://www.farmaka.be/GB_ne.htm
7. La Revue Prescrire. http://www.esculape.com/prescrire/sommaire.html
8. Geneesmiddelenbulletin. http://www.geneesmiddelenbulletin.nl/
9. Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium. http://www.bcfi.be
10. Farmacotherapeutisch Kompas, 2000/2001. College voor Zorgverzekeringen, Nederland.
11. Martindale. The Complete Drug Reference. Thirty-second edition. Pharmaceutical Press, London.
12. Simon G. Choosing a First-Line Antidepressant. Equal on Average Does Not Mean Equal for Everyone. Jama 2001;23:3003-4.

Deel I. Middel

Hoofdstuk 1. Werkingsmechanisme van antidepressiva

(Farmacotherapeutisch Kompas)

Het exacte werkingsmechanisme van de antidepressiva is onbekend. Alle groepen antidepressiva zorgen op korte termijn voor een toename van de hoeveelheid neurotransmitters (noradrenaline, serotonine en in geringere mate dopamine) in de synapsspleet. Het bereiken van dit effect gebeurt op verschillende wijze naargelang de medicatiegroep. (zie bijlage 1) Onderlinge verschillen in de mate waarin de beschikbaarheid van de diverse transmitters is toegenomen, zijn tot nu toe niet klinisch relevant gebleken voor de antidepressieve werking: er zijn geen klinisch relevante verschillen in werkzaamheid en evenmin kan op voorhand worden aangegeven welke depressieve patiënt beter reageert op een overwegend serotonerg of noradrenerg werkend antidepressivum.

Hoofdstuk 2. Indicaties

De klassieke indicatie van antidepressiva is depressie. Bij obsessief-compulsieve stoornissen en bij aanvallen van panische angst en fobieën kunnen SSRI's en clomipramine aangewezen zijn. De tricyclische en aanverwante antidepressiva worden ook gebruikt bij neuropatische en andere chronische pijnen *(Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2003)*.

Hoofdstuk 3. Werkzaamheid van antidepressiva

3.1. Depressie: begripsbepaling

Het hiervolgend overzicht over het effect van antidepressiva bij depressie is gebaseerd op een systematisch literatuuronderzoek* *(RIZIV 2000)* over het syndroom *major depression*, hetgeen bij gebrek aan een goede Nederlandse vertaling ook wel wordt aangeduid als "depressie in engere zin" of "majeure depressie".

Volgens DSM-IV *(1994)* spreekt men van "major depressive disorder" en volgens de Standaard van het Nederlands Huisartsen Genootschap *(Van Marwijck 1994)*) van "ernstige depressie" wanneer gedurende tenminste twee weken bijna dagelijks vijf of meer van de volgende symptomen optreden, waarbij één van de twee eerste symptomen zeker moet aanwezig zijn:
. sombere stemming
. verlies van interesse of plezier
. besluiteloosheid of concentratieproblemen
. gevoelens van waardeloosheid of schuld
. terugkerende gedachten aan de dood of aan suïcide
. agitatie of remming
. vermoeidheid of energieverlies
. slapeloosheid of overmatig slapen
. verandering van eetlust of gewicht

De NHG-Standaard *(Van Marwijck 1994)* noemt een syndroom met drie of vier van bovengenoemde symptomen een "milde depressie".

In de DSM-IV wordt de ernst van een depressie als volgt gespecificeerd:
. *licht*: niet méér symptomen dan nodig om de diagnose te stellen (zie hoger), en geringe beperkingen in het functioneren
. *matig*: symptomen of functionele beperkingen tussen licht en ernstig
. *ernstig zonder psychotische kenmerken*: meer symptomen dan nodig om de diagnose te stellen en duidelijke interferentie met het functioneren
. *ernstig met psychotische kenmerken*: als boven, met wanen of hallucinaties.

Men spreekt van een recidiverende depressieve stoornis ("recurrent major depressive disorder") bij aanwezigheid van twee of meer depressieve episodes, waarbij een interval van minimaal twee maanden de verschillende episodes scheidt.

3.2. Diagnose van depressie

Voor onderzoeksdoeleinden kan een depressie enerzijds worden gediagnosticeerd aan de hand van diagnostische criteria vastgelegd in de Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV of DSM-IIIR) of de Research Diagnostic Criteria (RDC). Anderzijds bestaan er vele psychometrische instrumenten (vragenlijsten, interviews) die worden gebruikt in het onderzoek naar depressie.

Indien de diagnose van depressie gesteld werd, zijn er verschillende instrumenten beschikbaar om de ernst ervan te meten :
. Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Deze schaal wordt gescoord aan de hand van een semi-gestructureerd interview. Er bestaan een 17, 21- en 24- item versie. Op de (originele) 21-item lijst zijn scores van 0 tot maximaal 52 mogelijk met de volgende afkappunten: <7 geen depressie; 7-17 lichte depressie; 18-24 matige depressie; ≥25 ernstige depressie.

. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). De MADRS wordt afgenomen in een interview. Deze schaal is speciaal ontwikkeld om verandering in de loop van de behandeling te meten en bestaat uit 10 items die op een 7-puntsschaal (0-6) worden gescoord. Informatie van de patiënt zelf, de interviewer of derden wordt in de score opgenomen. De score varieert van 0 tot 60 met verschillende mogelijke afkapcriteria, bv. 0-6 geen depressie; 7-19 lichte depressie; 20-34 matige depressie; 35-60 ernstige depressie.

Instrumenten die zowel screening, inschatting van de ernst en meten van het therapeutisch effect van een behandeling beogen, zijn:
. Beck Depression Inventory (BDI). Deze schaal bestaat uit 21 items die vooral de cognitieve aspecten van depressie benadrukken. De score varieert van 0 tot 63. De afkappunten worden gekozen in functie van het doel waarvoor de schaal wordt gebruikt. Er bestaat een verkorte versie, de 13-item versie, die gebruikt wordt als screeningsinstrument voor de huisartspraktijk.
. Zung Selfrating Depression Scale (SDR). Dit instrument wordt o.a. toegepast om depressieve symptomen in de algemene bevolking te meten.

3.3. Effect van antidepressiva bij de behandeling van depressie

In eerste instantie wordt nagegaan wat het effect is van antidepressiva t.o.v. een placebo volgens de oorspronkelijke studies. We gebruiken hierbij enkel placebogecontroleerde studies, omdat bij de behandeling van depressie met medicatie een placebo-effect te verwachten is. Dit betekent dat een patiënt reeds gunstig zal reageren (i.c. minder depressief zal worden) op de inname van een placebo (zie woordenlijst), ondanks het feit dat dit placebo geen actieve substantie bevat.

Voor de vraag naar de werkzaamheid van antidepressiva onderling wordt gebruik gemaakt van het rapport voor de consensusconferentie* *(RIZIV 2000)*. In dit rapport werd ook onderzocht wat het effect is van de nieuw geïntroduceerde antidepressiva, het effect van sint-janskruid, de veiligheid en de optimale duur van behandeling, en de werkzaamheid van niet-medicamenteuze therapie in vergelijking met antidepressiva. Voor elk van deze vragen werd op verschillende niveaus gezocht naar relevante literatuur. Indien mogelijk werd het antwoord geformuleerd aan de hand van systematische reviews* en meta-analyses* Indien deze niet beschikbaar waren, werd gebruik gemaakt van gerandomiseerde klinische studies (RCT's*) of, in geval van de vraag omtrent ongewenste effecten, van case-control* onderzoeken .

Tenslotte wordt ook informatie gegeven over het effect van tryptofaan en de combinatie van antidepressiva met benzodiazepines.

3.3.1. DE WERKZAAMHEIDVAN ANTIDEPRESSIVA BIJ DEPRESSIE T.O.V. PLACEBO VOLGENS PLACEBOGECONTROLEERDE STUDIES

Er zijn meta-analyses* uitgevoerd die de resultaten van placebogecontroleerde studies over het effect van antidepressiva bij depressie (niet nader omschreven) samengevoegd hebben, en waarbij alle studies een gerandomiseerd*, dubbel-blind onderzoeksdesign hadden, zodat de kans op vertekening* van de resultaten geminimaliseerd werd.

Zo werd in een meta-analyse van 32 studies bij 5800 patiënten *(Bollini 1999)* een gemiddelde verbetering van 53% vastgesteld bij de patiënten die antidepressiva kregen versus 35% verbetering bij de patiënten die placebotherapie kregen. Hogere doses gingen niet gepaard met een groter effect, terwijl een lagere dosis gepaard ging met een verminderd effect. De onderzochte antidepressiva in deze meta-analyse waren tricyclische en tetracyclische antidepressiva, SSRI's, IMAO, en atypische antidepressiva (bupropion, nefazodon, minaprine, rolipram).

Een meta-analyse van 81 dubbel-blinde, gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies bij in totaal ruim 10.000 patiënten vond na zes tot twaalf weken een respons (gedefinieerd als tenminste 50% verbetering volgens een depressieschaal of als sterke verbetering volgens het globaal klinisch oordeel van de behandelaar) bij 32% van de patiënten die placebo kregen, tegenover 51% van de patiënten die een antidepressivum van de nieuwere generatie kregen (m.n. SSRI, SNRI, RIMA, 5-HT2, 5-HT1A, of dopamine heropname inhibitoren, zie indeling in bijlage) *(Mulrow 1999)*. Concreet betekent dit dat wanneer men vijf patiënten behandelt met een antidepressivum van de nieuwere generatie, één patiënt die geen respons zou ondervinden met placebo, zal reageren op de therapie.

Het effect van antidepressiva bij patiënten vanaf 55 jaar is onderzocht in een meta-analyse van Wilson et al *(2003)*. Zeventien dubbel-blinde RCT's werden in de analyse opgenomen, elf over TCA en aanverwante antidepressiva (nortriptyline, imipramine, doxepine, viloxazine, lofepramine, trazodon, bij een totaal van 468 patiënten), twee over SSRI (beide over

fluoxetine bij een totaal van 737 patiënten) en twee over IMAO (één over moclobemide en één over fenelzine bij in totaal 121 patiënten). Patiënten met een diagnose van dementie waren niet in de studies opgenomen. Alle medicatiegroepen gaven een significant beter effect dan placebo. De auteurs merkten wel op dat grote aantallen patiënten niet in de studie opgenomen werden, hoofdzakelijk omwille van ernstige depressie of een lichamelijke aandoening.

Het effect van tricyclische antidepressiva bij kinderen en adolescenten van 6 tot 18 jaar is onderzocht in een meta-analyse van Hazell et al *(2003)*. Dertien placebogecontroleerde RCT's met een totaal van 506 patiënten werden geïncludeerd. De auteurs vinden geen significant effect van de tricyclische medicatie bij depressieve *kinderen*. Bij de subgroep van *adolescenten* zou het gebruik van TCA's mogelijks geassocieerd zijn met een symptoomreductie, maar het effect is slechts matig en van twijfelachtig klinisch belang.

Uit een dubbelblinde RCT *(Keller 2001)* bij 275 adolescenten (12 tot 18 jaar) met majeure depressie blijkt een significant effect van 8 weken behandeling met paroxetine op de HRSD-scale, vergeleken met placebo. De NNT* (number needed to treat) bedraagt 6.

Een placebogecontroleerde studie *(Emslie 2002)* bij 219 kinderen en adolescenten met majeure depressie, toont een significant effect van fluoxetine aan. Er is geen verschil tussen antidepressiva en placebo met betrekking tot uitval omwille van ongewenste effecten.

Een reëel probleem bij dubbel-blinde studies waarin antidepressiva vergeleken worden met placebo, is de kans dat de patiënt en de behandelende arts uiteindelijk toch achterhalen of al dan niet actieve medicatie toegediend werd, vanwege de typische ongewenste effecten die antidepressiva veroorzaken. Hierdoor zal de beoordeling van het effect van antidepressiva niet meer 'blind' gebeuren, maar met voorkennis van de behandeling, wat een belangrijke vertekening van de resultaten kan geven. Om deze reden zijn in het verleden ook studies opgezet waarin de patiënten uit de controlegroep een actief placebo toegediend kregen. Concreet hield dit in dat een product gegeven werd zonder vermeende antidepressieve eigenschappen maar mét anticholinerge effecten (zoals een droge mond) waardoor het mogelijk door de ongewenste effectenminder goed te onderscheiden was van het actieve antidepressivum. Over dit soort studies zijn reeds enkele meta-analyses verschenen.
In de systematische review van Greenberg et al *(1992)* werden 22 studies opgenomen die een antidepressivum vergeleken met een actief placebo: 14 studies waren bij ambulant behandelde patiënten en 8 bij opgenomen patiënten, de studieduur varieerde tussen 3 en 6 weken, en de dosering kon over het algemeen als therapeutisch beschouwd worden. In de meta-analyse werd slechts een klein effect gevonden van antidepressiva op de depressie in vergelijking met actief placebo. Er was bovendien een groot verschil tussen de beoordeling van de artsen en die van de patiënten: de patiënten ondervonden zo goed als geen voordeel van het antidepressivum in vergelijking met actief placebo.
De bevindingen van Greenberg et al *(1992)* werden bevestigd door een recentere meta-analyse van 9 studies *(Moncrieff 1998)*. Alle studies vergeleken een tricyclisch antidepressivum (in een minimale dosis van 100mg) met atropine als actief placebo. Met uitzondering van één studie vonden alle studies een klein, en meestal niet-significant verschil tussen het antidepressivum en placebo. Inclusie van alle studies in de meta-analyse gaf een middelmatig effect weer. Wanneer twee studies uit de analyse weggelaten werden (één studie omdat er aanwijzingen waren dat de beoordeling niet blind gebeurd was en dat uitkomsten selectief gerapporteerd werden; één studie omdat alle patiënten eveneens cognitieve therapie kregen, waardoor de kans op het vinden van een verschil tussen actieve behandeling en placebo mogelijks gereduceerd was), bleef een homogene groep van studies over die een klein effect van de antidepressiva opleverden.
De resultaten van beide meta-analyses suggereren dat de specifieke effecten van antidepressiva mogelijks kleiner zijn dan over het algemeen gedacht wordt, met een nog

groter placebo-effect dan reeds aangenomen. Een beperking van deze meta-analyses is dat ze oude studies onderzoeken (de recentste dateert van 1984, de overige zijn van de jaren '60 en '70), die uitgevoerd werden in een tijd dat nog geen gestandaardiseerde diagnostische criteria gehanteerd werden en meetinstrumenten voor depressie nog volop in ontwikkeling waren. De studies waren bovendien van korte duur (max. 12 weken). Verder is er nog de mogelijkheid dat atropine, omwille van zijn anticholinerg effect, toch een therapeutisch effect zou hebben, zodat het geen goed vergelijkingsproduct zou zijn in trials *(Healy 1998)*.

In twee meta-analyses werd het effect van antidepressiva op **dysthymie** onderzocht.
In de Cochrane review van Lima et al *(2000)* werd dysthymie omschreven als een depressieve stoornis van chronische aard, minder ernstig dan *major depression*, met depressieve symptomen min of meer continu aanwezig gedurende tenminste twee jaar. In deze review werd het effect van de verschillende groepen antidepressiva (TCA's, SSRI's en IMAO's) onderzocht, alsook het effect van andere geneesmiddelen (sulpiride, amineptine, en ritanserine). Uit de resultaten van 15 RCT's bij in totaal bijna 2000 patiënten, hoofdzakelijk ambulant behandelde volwassenen, werd vastgesteld dat alle medicatiegroepen effectiever waren dan placebo, en dat er geen verschil was in respons tussen verschillende producten uit dezelfde medicatiegroep en evenmin tussen verschillende medicatiegroepen onderling. De resultaten bleven onveranderd als gekeken werd naar remissie (genezing) als uitkomst, hoewel hiervoor maar in drie studies informatie voorhanden was. Verder was geen verschil in effect te vinden tussen patiënten die naast de dysthymie een *major depression* hadden en patiënten met zuivere dysthymie. Uit een vergelijking met studies bij patiënten met neurotische depressie, waarbij het criterium van een minimale duur van 2 jaar niet moest vervuld zijn, bleek evenmin een verschil in effect.
De methodologische kwaliteit van de geïncludeerde studies was over het algemeen laag volgens de auteurs van de review. Er kon bovendien geen informatie gegeven worden over het effect op middellange of lange termijn, gezien de geïncludeerde studies maximaal 12 weken duurden.

In het rapport van Mulrow et al *(1999)* werd meer specifiek onderzocht wat het effect is van de *nieuwere antidepressiva* (zie punt 3.3) bij *dysthymie*, gedefinieerd als een chronische toestand die gekenmerkt wordt door een depressieve stemming, minder ernstig dan *major depression*, die meer dagen wel dan niet aanwezig is in de laatste twee jaar. Tijdens deze periode moeten ook tenminste twee van de volgende symptomen aanwezig zijn: verstoorde eetlust, insomnia/hypersomnia, verminderde energie / vermoeidheid, lage zelfwaardering, verminderde concentratie of problemen om beslissingen te nemen, of gevoelens van hopeloosheid. De meta-analyse includeerde negen studies bij 1420 volwassenen, waarvan 5 studies de nieuwere antidepressiva vergeleken met placebo. Hieruit bleek een significant effect van de nieuwere antidepressiva t.o.v. placebo.

Volgens placebogecontroleerde studies zijn antidepressiva bij depressie effectiever dan placebo. Een probleem bij deze studies is dat patiënten en artsen kunnen achterhalen dat antidepressiva toegediend worden, vanwege de herkenbaarheid van de ongewenste effecten. In studies die antidepressiva vergelijken met een actief placebo dat de ongewenste effecten van het antidepressivum nabootst, wordt een kleiner effect gevonden.

3.3.2. VERGELIJKING VAN DE WERKZAAMHEID VAN ANTIDEPRESSIVA ONDERLING

Over de vergelijking van het effect van antidepressiva onderling bij de zogenaamde *major depression* zijn heel wat systematische overzichten en meta-analyses verschenen, vooral dan in verband met de antidepressiva van de derde generatie, m.n. de SSRI, in vergelijking met antidepressiva van de eerste en tweede generatie. Deze publicaties hanteren niet altijd dezelfde indeling van de geneesmiddelen. Zo wordt bijvoorbeeld moclobemide, een IMAO, in sommige meta-analyses bij de groep van de tricyclische en aanverwante antidepressiva opgenomen. In de bespreking hieronder wordt de volgende indeling gehanteerd:

- Tricyclische antidepressiva (TCA) en aanverwante:
  Amitriptyline, clomipramine, desipramine, dosulepine, doxepine, imipramine, maprotiline, melitracen, mianserine, nortriptyline, trazodon, trimipramine

- Selectieve Seretonine heropname remmers (SSRI):
  Citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline

- *Is er een verschil in werkzaamheid tussen SSRI en TCA en aanverwante antidepressiva bij de behandeling van major depression?*

Er is geen verschil in effect tussen SSRI en TCA en aanverwante antidepressiva bij volwassenen of ouderen met een depressieve stoornis. Van de negen meta-analyses die beide medicatiegroepen vergeleken hebben, vinden er zeven geen verschil in effect en de overige twee kunnen enkel een verschil aantonen in een subgroep van patiënten of studies.

Meta-analyses die het effect van SSRI en TCA vergelijken bij gehospitaliseerde patiënten geven tegenstrijdige resultaten.

Voor kinderen en adolescenten is tot heden slechts één vergelijkende studie tussen SSRI en TCA voorhanden.
Een dubbelblinde RCT *(Braconnier 2003)* bij 121 adolescenten (12 tot 20 jaar) met majeure depressie toont geen verschil tussen paroxetine of clomipramine gedurende 8 weken. Gezien het ontbreken van een placebo-arm in deze studie, kunnen er weinig besluiten uit getrokken worden.

- *Is er een verschil in uitval omwille van een gebrek aan effect tussen SSRI en TCA bij de behandeling van major depression?*

Bij het beoordelen van het effect van een behandeling kan men in een studie ook nagaan hoeveel patiënten in de loop van de studie afhaken (men spreekt dan van *dropout* of uitval) omdat zij geen effect ondervinden van hun medicatie. Dit is zeker belangrijk wanneer bij de analyse van het effect enkel de patiënten in rekening genomen worden die de behandeling voltooid hebben (de zogenaamde *completer analysis*). Beide factoren moeten immers in rekening genomen worden als men over het effect van de behandeling wil oordelen (bijv. als in de eerste groep veel meer patiënten uitvallen omdat ze geen effect ondervinden dan in de tweede groep, en daartegenover de patiënten van de eerste groep die de behandeling volhouden beter zijn dan de patiënten van de tweede groep die de behandeling volhouden, kan men niet zomaar stellen dat de eerste behandeling beter is).

Van de zes meta-analyses die SSRI vergelijken met TCA en aanverwante antidepressiva op het vlak van patiëntenuitval wegens een gebrek aan effect, vinden er vijf geen verschil. Dit geldt ook voor een afzonderlijke meta-analyse bij ouderen, en een meta-analyse bij

gehospitaliseerde patiënten. De uitval volgens de resultaten van de meta-analyses schommelt tussen 4% en 10% bij inname van een TCA of aanverwant antidepressivum; en tussen 5% en 11.7% bij inname van een SSRI. Het verschil tussen beide medicatiegroepen in het percentage patiënten dat de medicatie stopzet omdat ze onvoldoende effect geeft, varieert tussen 0.2% en 1.6%.
Eén meta-analyse vindt echter wel een verschil tussen beide medicatiegroepen, met minder uitval wegens gebrek aan effect bij inname van een TCA.

- *Is er een verschil in uitval omwille van ongewenste effecten tussen SSRI en TCA bij de behandeling van major depression?*

De opmerking in de vorige paragraaf geldt ook voor studie-uitval omwille van ongewenste effecten. Als men het effect van de behandeling wil inschatten, moet men dit immers afwegen tegen eventuele bijwerkingen van de behandeling. Anderzijds is dit probleem minder uitgesproken in de praktijk, waar de arts een patiënt kan motiveren om de behandeling toch vol te houden ondanks bijwerkingen, die mogelijks afnemen met het vorderen van de therapie. De beschikbare studies geven echter geen informatie over de evolutie van de bijwerkingen over de studieduur. Enkel het al of niet optreden van bijwerkingen tijdens de studie (die meestal niet meer dan 8 weken duurt) en het daaraan gekoppeld stopzetten van de medicatie worden geregistreerd.

Meta-analyses die uitval wegens ongewenste effecten vergelijken tussen SSRI en TCA geven tegenstrijdige resultaten, zodat geen uitspraak mogelijk is over het voordeel van één van beide medicatiegroepen op dit vlak.

Uit een meta-analyse uit 2003 (MacGillivray) blijkt dat SSRI's beter verdragen worden dan TCA's door patiënten in de eerste lijn. SSRI's zouden beter verdragen worden door patiënten in de eerste lijn dan in de tweede lijn. De setting waarin de behandeling toegediend wordt, zou dus van belang zijn.

Er is geen verschil in effect tussen SSRI's en TCA's en aanverwante antidepressiva bij patiënten met een depressieve stoornis. De resultaten van meta-analyses omtrent eventuele verschillen tussen SSRI's en TCA's en aanverwante antidepressiva in uitval wegens gebrek aan effect of optreden van bijwerkingen, zijn tegenstrijdig.

3.3.3. WAT IS DE WERKZAAMHEID VAN DE MEEST RECENT GEÏNTRODUCEERDE ANTIDEPRESSIVA BIJ DEPRESSIE?

De meest recent geïntroduceerde antidepressiva in België zijn venlafaxine, reboxetine, viloxazine, en mirtazapine.

Over **venlafaxine** (Efexor®) is een systematische review beschikbaar in La Revue Prescrire *(1998)*. Na een kwaliteitsselectie worden hierin nog 6 studies behouden, waarvan één studie placebogecontroleerd is. In deze studie wordt venlafaxine in een dosis van 75 tot 225 mg/d gedurende 6 weken vergeleken met imipramine en placebo. Op de Hamilton depressieschaal gaf venlafaxine sneller verbetering dan placebo, maar op de andere twee schalen was er geen verschil. Van de vijf overige studies vergeleken er drie venlafaxine met fluoxetine en twee met imipramine. Eén studie, die venlafaxine 200mg/d vergeleek met fluoxetine 40mg/d, vond een verschil op de depressieschalen in het voordeel van venlafaxine

maar niet op de globale beoordelingsschaal. De overige vier studies vonden op geen van de gebruikte schalen een significant verschil tussen de onderzochte producten. Hieruit besloten de auteurs dat venlafaxine niet effectiever is dan de andere onderzochte producten, nl. fluoxetine en imipramine.

In het rapport van Mulrow et al *(1999)* wordt het effect van venlafaxine in vergelijking met andere antidepressiva eveneens onderzocht. Venlafaxine blijkt volgens een meta-analyse van vier studies niet effectiever dan een TCA bij de behandeling van volwassenen met een *major depression*. Verder is er geen verschil in effect tussen venlafaxine en TCA in de behandeling van ouderen met een depressieve stoornis, noch in de eerstelijns behandeling van volwassenen met een depressieve stoornis. Over de vergelijking tussen venlafaxine en SSRI werden geen studies gevonden.

Over **viloxazine** is een meta-analyse beschikbaar waarin de vergelijking gemaakt wordt met imipramine en amitriptyline. De publicatie is echter van onvoldoende methodologische kwaliteit volgens het scoresysteem gebruikt in het rapport van de consensusconferentie *(RIZIV 2000)* en rapporteert niet hoe de in de meta-analyse opgenomen publicaties opgezocht werden. Wanneer de resultaten van de afzonderlijke studies voor de vergelijking viloxazine-imipramine bekeken werden, werd in geen enkele studie een significant verschil gevonden tussen beide producten. Een samenvoeging van de gegevens van de afzonderlijke studies in de meta-analyse gaf een betere werkzaamheid van viloxazine weer in vergelijking met imipramine, maar viloxazine was minder werkzaam dan amitriptyline. Omdat geen statistische toetsen vermeld werden, kunnen hieruit geen conclusies getrokken worden. De auteurs merkten op dat deze uiteenlopende resultaten het gevolg konden zijn van selectiebias* ten gevolge van onvolledige vermelding van gegevens in de oorspronkelijke publicaties.

Over **reboxetine** (Edronax®) is een bespreking terug te vinden in Drug and Therapeutics Bulletin *(Anonymous 1998)*. De beschikbare publicaties over dit product suggereren een effect gelijkaardig aan het effect van de tricyclische antidepressiva imipramine en desipramine bij de kortetermijnbehandeling van depressie. In een recentere dubbelblinde placebogecontroleerde studie *(Andreoli 2002)* blijkt een vergelijkbaar effect van reboxetine en fluoxetine

Over **mirtazapine** (Remergon®) verscheen in 1999 een overzicht in het Nederlandse geneesmiddelen bulletin *(Geneesmiddelenbulletin 1999)*. Hierin werd de informatie van de fabrikant vergeleken met een publicatie in het tijdschrift 'Drugs and Therapeutics Bulletin (DTB)'. Naast de acht onderzoeken die volgens de fabrikant aantoonden dat mirtazapine vergelijkbaar effectief is aan TCA's (amitriptyline, clomipramine en doxepine), vond DTB nog een goed opgezet gerandomiseerd onderzoek bij 107 ernstig depressieve patiënten, waaruit bleek dat imipramine gem. 235mg/d veel effectiever (50%) was dan mirtazapine gem. 76mg/d (22%). Verder beweerde de fabrikant dat mirtazapine in drie vergelijkende onderzoeken met een SSRI (fluoxetine, citalopram en paroxetine) in de twee eerste weken een beter effect gaf. Twee onderzoeken waren echter niet gepubliceerd en dus oncontroleerbaar. Van het gepubliceerde onderzoek beweerde de fabrikant dat ook aan het einde van het onderzoek mirtazapine aanzienlijk effectiever bleek, terwijl DTB concludeerde dat geen enkel verschil op dat tijdstip nog significant was. Uit een lange termijn vergelijking van twee jaar met amitriptyline werd door DTB vastgesteld dat de recidieffrequenties niet significant verschilden tussen beide producten. DTB concludeerde onder meer dat de gegevens over de lange termijn behandeling met mirtazapine schaars zijn en dat er zeer weinig onderzoeken beschikbaar zijn bij patiënten met een ernstige depressie die resistent is tegen een andere medicamenteuze therapie. Afgaand op het beschikbaar bewijs dient mirtazapine te worden beschouwd als nog een alternatief erbij voor patiënten die een therapie van eerste keuze niet kunnen verdragen. Meer onderzoek is echter nodig om de

precieze plaats in de behandeling vast te stellen, vooral bij relatief ernstig depressieve patiënten.

> De wetenschappelijke publicaties over de nieuwer geïntroduceerde antidepressiva laten geen voordeel zien ten opzichte van andere antidepressiva bij de behandeling van depressie

3.3.4. WAT IS DE WERKZAAMHEID VAN SINT-JANSKRUID BIJ DEPRESSIE?

Sint-Janskruid wordt gebruikt als een natuurlijk alternatief voor de traditionele antidepressiva. Over dit product zijn enkele meta-analyses beschikbaar *(RIZIV 2000)*. De studies die in deze meta-analyses opgenomen waren, waren hoofdzakelijk van Duitse oorsprong en hadden een gemiddelde duur van 6 weken. De dosis Sint-Janskruid (hypericum) varieerde tussen de 200 en 1800mg per dag en het vergelijkingsproduct was steeds een TCA in lage dosis. De onderzochte patiënten hadden milde tot ernstige depressie. Uit alle meta-analyses kwam naar voor dat er geen verschil bestond in effect tussen sint-janskruid en TCA in lage dosis. Er was echter geen uitspraak mogelijk over het effect van Sint-Janskruid tegenover TCA in de klassieke dosis of tegenover SSRI.
Tenslotte werd ook een positieve publicatiebias vastgesteld, m.a.w. studies met positieve resultaten voor Sint-Janskruid hadden meer kans om gepubliceerd te worden dan studies met negatieve resultaten.

Sint-Janskruid toonde volgens hoger vermelde meta-analyses een gunstiger profiel van ongewenste effecten dan de TCA, met een lagere frequentie van optreden (25 tot 26% van de patiënten versus 40 a 47% voor de TCA) en eveneens minder uitval door bijwerkingen (2.2% versus 6.8% bij de andere antidepressiva).

Een studie t.o.v. placebo bij patiënten met ernstige depressie kon geen meerwaarde aantonen van Sint-Janskruid t.o.v. placebo op korte termijn *(Anonymous, Folia 2001).* Op deze studie zijn wel een aantal kritieken gerezen. Zo zou het gebruikte extract niet gekarakteriseerd zijn voor wat betreft het gehalte aan hypericine en/of hyperforine en was de duur van de studie slechts acht weken. Verder werd geen vergelijking met een ander antidepressivum ingebouwd, zodat het niet zeker is of de geïncludeerde populatie wel zou gereageerd hebben op conventionele therapie.

Een recentere dubbelblinde studie *(Hypericum Depression Trial Study Group 2002)* bij patiënten met matig ernstige majeure depressie vertoont een aantal van deze methodologische terkortkomingen niet. De studie werd uitgevoerd met een gestandardiseerd Hypericum-extract en de studie includeert een vergelijking met sertraline als actieve comparator. De onderzoekstermijn bedraagt ook maar 8 weken. Ook hier kan geen verschil tussen Sint-Janskruid en placebo aangetoond worden. Voor de primaire uitkomstmaten (full response) is er evenmin een verschil tussen sertraline en placebo. Enkel voor de secundaire uitkomst (partiële respons) is sertraline significant beter dan placebo.

Data van de WHO en producenten van Sint-Janskruid leverden over een periode van 30 jaar 57 meldingen van ongewenste effecten gerelateerd aan monopreparaten en 49 meldingen voor combinatiepreparaten. Belangrijkste bijwerkingen waren nervositeit, eczeem, slaapstoornissen en paresthesieën. Data van drug-monitoring en postmarketing surveillance studies geven een meldingspercentage voor bijwerkingen van hypericum van 2 tot 6%. Gastro-intestinale ongewenste effecten staan op de voorgrond, gevolgd door allergische reacties en neurologische verschijnselen. Verder is ook melding gemaakt van mogelijke

interacties van Sint-Janskruid met verschillende geneesmiddelen, waaronder ciclosporine, theofylline, digoxine, orale anticoagulantia, orale anticonceptiva, digoxine, SSRI en triptanen *(Anonymous, Folia 2001)*.

Een bijkomend probleem van Sint-Janskruid is dat de officiële status van het product onduidelijk is en verschillend van land tot land (voedingssupplement versus geneesmiddel).

> Bij milde tot matige depressie wijzen de studies op de superioriteit van Sint-Janskruid versus placebo en op een vergelijkbare werkzaamheid van Sint-Janskruid en de klassieke antidepressiva in lage dosis Bij ernstige depressie kan geen verschil in werkzaamheid vastgesteld worden tussen Sint-Janskruid en placebo. Men dient rekening te houden met mogelijke interacties en met het feit dat niet als geneesmiddel is geregistreerd.

3.3.5. Wat is de werkzaamheid van tryptofaan en 5-hydroxytryptofaan bij depressie?

Tryptofaan en 5-hydroxytryptofaan zijn zogenaamde natuurlijke alternatieven voor de traditionele antidepressiva voor gebruik bij unipolaire depressie en dysthymie.
Shaw et al *(2001)* onderzochten het effect van tryptofaan en 5-hydroxytryptofaan bij patiënten met unipolaire depressie of dysthymie in een meta-analyse van placebogecontroleerde studies. Slechts twee studies bij een totaal van 64 patiënten kwamen in aanmerking voor inclusie in de meta-analyse. De duur van deze studies was kort, maximum 10 weken. De resultaten suggereerden dat tryptofaan en 5-hydroxytryptofaan beter waren dan placebo in het verlichten van de depressiesymptomen, maar volgens de auteurs was het beschikbare materiaal onvoldoende om hierover een definitieve uitspraak te doen (risico van publicatiebias). Het mogelijke verband tussen deze producten en het potentieel fatale eosinofilie-myalgie syndroom is nog niet opgehelderd.

In 1990 werd de producten in alle Europese landen van de markt genomen. In België en Nederland zijn ze nog steeds niet opnieuw beschikbaar. In het Verenigd Koninkrijk werd L-tryptofaan in 1994 opnieuw geïntroduceerd, maar enkel voor hospitaalgebruik en onder strikte monitoring van bloedbeeld en musculaire symptomen *(BNF 2003, Martindale 2002)*

> Verdere studies zijn nodig om het effect en de veiligheid van tryptofaan en 5-hydroxytryptofaan te onderzoeken, vooraleer deze producten kunnen aangeraden worden voor algemeen gebruik bij depressie.

3.3.6. Werkzaamheid van antidepressiva in vergelijking met niet-medicamenteuze behandeling

In de beschikbare studies *(RIZIV 2000)* zijn hoofdzakelijk drie vormen van psychotherapie vergeleken met de werkzaamheid van antidepressiva:
. cognitieve gedragstherapie: is erop gericht de negatieve opvattingen en gedachten die aanleiding geven tot depressie om te zetten in een positieve benadering

. interpersoonlijke therapie: richt zich in hoofdzaak op de interpersoonlijke context waarin de depressieve klachten van de patiënt kunnen geplaatst worden, op rolverandering en op omgaan met rolconflicten in relatie met de omgeving
. "problem-solving" therapie: patiënten leren eigen vaardigheden gebruiken om met huidige en toekomstige problemen om te gaan. Deze therapie bestaat uit verschillende fasen:1. identificatie en verduidelijking van probleem; 2. formuleren van haalbare doelstellingen; 3. brainstormen om oplossingen te vinden; 4. kiezen van een voorkeursoplossing; 5. identificeren van de noodzakelijke stappen om deze oplossing toe te passen; 6. evaluatie van het ganse proces.

Bij de behandeling van volwassenen met *major depression* blijkt uit meta-analyses en RCT's *(RIZIV 2000)* dat cognitieve therapie en interpersoonlijke therapie minstens even effectief zijn als TCA's. Uit één meta-analyse blijkt zelfs dat psychotherapie bij ambulant behandelde patiënten méér effect geeft en minder uitval dan een TCA. Wanneer de uitval in rekening gebracht wordt, kan men verwachten dat op honderd ambulant behandelde patiënten er 47 succesvol kunnen behandeld worden met psychotherapie alleen, versus 29 patiënten met farmacotherapie alleen. Het te verwachten faalpercentage in de psychotherapiegroep is 30% versus 52% met farmacotherapie. De auteurs concluderen dat psychotherapie de eerste keusbehandeling is bij ambulant behandelde patiënten met *major depression*.

Over *problem-solving* werd één RCT gevonden bij 91 patiënten. In deze studie is *problem-solving* even effectief als de combinatie van het antidepressivum amitriptyline in combinatie met *clinical management*.

Verder blijkt dat cognitieve therapie even werkzaam is als TCA's bij ambulant behandelde volwassenen met meer ernstige vormen van major depression. De combinatie van interpersoonlijke therapie en TCA's blijkt effectiever dan interpersoonlijke of cognitieve therapie afzonderlijk bij deze patiënten, m.n. 43% van de patiënten is hersteld in de eerste groep versus 25% in de tweede groep. Bij patiënten met een minder ernstige vorm van major depression is er geen significant verschil in slaagpercentage tussen de combinatietherapie (48%) en de afzonderlijke therapie (37%).

Patiënten die in de acute fase met cognitieve therapie behandeld worden, hebben minder kans op herval dan patiënten die in de acute fase met TCA's behandeld worden. Verder blijkt uit één RCT dat patiënten die enkel cognitieve therapie krijgen in de acute fase niet méér kans hebben op herval dan patiënten bij wie de cognitieve therapie gecombineerd wordt met het TCA imipramine. Er is in deze studie bovendien minder herval bij de patiënten die cognitieve therapie krijgen in de acute fase dan bij de patiënten die imipramine krijgen in de acute fase.

Het effect van combineren van psychotherapie+antidepressiva op het voorkomen van herval werd ook onderzocht bij *bejaarden (Lenze 2002).* Patiënten met een voorgeschiedenis van recurrererende majeure depressie worden gevolgd gedurende 1 jaar. De combinatie nortryptiline plus interpersoonlijke psychotherapie leidt tot een hogere graad van sociaal functioneren en een zich goed voelen van de bejaarde dan elke behandeling apart als monotherapie.

In een RCT *(Browne 2002)* bij volwassenen met *dysthymie* wordt sertraline vergeleken met interpersoonlijke therapie (IPT) en met de combinatie van beide. De geïncludeerde populatie bestaat uit 707 ambulante volwassenen met dysthymie, al dan niet met een voorgeschiedenis van major depression. De uitkomst wordt gemeten aan de hand van de MADRS (Montgomery Asberg Depression Rating Scale). De behandeling duurt zes maanden, de follow-up bedraagt 18 maanden . Na 6 maanden blijkt sertraline of sertraline

plus IPT effectiever dan IPT alleen. Twee jaar na het starten van de behandeling blijken de drie behandelingen redelijk effectief te zijn, maar sertraline of sertraline plus IPT scoren nog steeds beter dan IPT alleen.

Het effect van combinatie van cognitieve therapie+SSRI op het *voorkomen van herval* wordt onderzocht in een studie bij 132 patiënten met major depression *(Perlis 2002).* In de acute fase wordt iedereen behandeld met fluoxetine 20 mg. Na 8 weken worden diegenen die in remissie zijn gerandomiseerd hetzij naar een dosisverhoging tot fluoxetine 40 mg, hetzij naar de combinatie van hooggedoseerde fluoxetine en cognitieve therapie. Na 28 weken valt er geen significant verschil vast te stellen tussen beide groepen met betrekking tot residuele symptomen of frequentie van herval.

Psychotherapie (cognitieve en interpersoonlijke therapie) is minstens even effectief als TCA's bij volwassenen met depressie. De combinatie van antidepressiva met psychotherapie kan een meerwaarde hebben boven de beide behandelingen afzonderlijk. Cognitieve therapie is bovendien even werkzaam als TCA's bij patiënten met meer ernstige vorm van depressie. De combinatie van interpersoonlijke therapie en TCA's blijkt effectiever dan interpersoonlijke of cognitieve therapie afzonderlijk bij deze patiënten.
De kans op herval is minder groot bij patiënten die in de acute fase met cognitieve therapie behandeld werden in vergelijking met patiënten die met TCA's behandeld werden. Het effect van de combinatietherapie op het voorkomen van herval is slechts in beperkte mate onderzocht. Cognitieve therapie geeft hierbij niet méér kans op herval dan de combinatie van cognitieve therapie met imipramine. Een combinatiebehandeling van SSRI en cognitieve therapie leidt niet tot een lagere frequentie van herval, vergeleken met een SSRI alleen.

3.3.7. Combinatie van antidepressiva met benzodiazepines

Een Cochrane review *(Furukawa 2001)* onderzocht het effect van een aanvullende therapie met benzodiazepines bij patiënten met een *major depression* die reeds met antidepressiva behandeld werden. De meta-analyse van negen studies bij in totaal 679 patiënten toonde aan dat de combinatietherapie in de eerste vier weken van de behandeling meer kans gaf op verbetering dan het uitsluitend toedienen van een antidepressivum. Na 6 tot 8 weken was dit verschil echter niet meer aanwezig. Patiënten die de combinatietherapie kregen, zetten hun behandeling minder vaak stop dan patiënten in monotherapie, maar de frequentie waarin ongewenste effecten gerapporteerd werden was niet verschillend. De auteurs besloten dat de potentiële voordelen van het toevoegen van een benzodiazepine moeten afgewogen worden tegen de mogelijke nadelen waaronder het ontwikkelen van afhankelijkheid en het risico voor ongevallen, en dat dit best bekeken wordt in het licht van de individuele patiënt.

Een recentere RCT (*Smith 2002)* waarin het effect van toevoegen van clonazepam aan een behandeling met fluoxetine onderzocht wordt, verandert niets aan deze conclusies.

De winst van het toevoegen van benzodiazepines aan een behandeling met antidepressiva bij depressie is beperkt tot de eerste vier weken van behandeling, en moet afgewogen worden tegen de mogelijke nadelen zoals het ontwikkelen van afhankelijkheid en het risico voor ongevallen.

3.4. Werkzaamheid van antidepressiva bij de behandeling van andere aandoeningen dan depressie

In België zijn de SSRI's sertraline, citalopram en paroxetine geregistreerd voor paniekstoornissen. Verder zijn paroxetine en clomipramine (een TCA) geregistreerd voor obsessief-compulsieve stoornissen. Venlafaxine is geregistreerd voor veralgemeende angststoornissen. Sommige tricyclische antidepressiva worden ook voorgeschreven voor neuropathische pijn. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de bevindingen uit de wetenschappelijke literatuur m.b.t. het effect van antidepressiva bij deze indicaties.

3.4.1. Obsessief-compulsieve stoornissen

Over het effect van antidepressiva bij obsessief-compulsieve stoornissen (OCS) zijn reeds meerdere systematische reviews verschenen, die samengevat werden in Clinical Evidence (*Soomro 2001*). Een obsessief-compulsieve stoornis wordt hierbij gedefinieerd als een stoornis gekenmerkt door obsessies, compulsies, of beide, die significante persoonlijke verstoring of sociaal dysfunctioneren veroorzaken, maar niet veroorzaakt worden door geneesmiddelen of een lichamelijke aandoening. Obsessies zijn weerkerende en persisterende ideeën, beelden of impulsen die een uitgesproken angst veroorzaken en die door de persoon gepercipieerd worden als zelf-geproduceerd. Compulsies zijn intentionele repetitieve gedragingen of mentale handelingen als reactie op obsessies of volgens bepaalde regels, en hebben de bedoeling de angst te verminderen of bepaalde ingebeelde verschrikkelijke gebeurtenissen te voorkomen.

Drie systematische reviews vonden dat SSRI de symptomen meer verbeterden dan placebo. In de oorspronkelijke studies werden clomipramine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline onderzocht. Twee andere RCT's, die dubbel-blind waren uitgevoerd, vonden dat fluoxetine of sertraline effectiever waren dan placebo.
Een review die antidepressiva onderling vergeleek vond geen verschil tussen clomipramine en de SSRI fluoxetine of fluvoxamine. Verder zijn nog enkele bijkomende dubbelblinde RCT's vermeld in Clinical Evidence. Eén RCT vond dat sertraline effectiever was dan clomipramine, met een 8% grotere reductie in de obsessief-compulsieve symptomen. Een tweede RCT stelde vast dat sertraline effectiever was dan desipramine bij patiënten met OCS en *major depression,* met een percentage respons van 48% versus 31% voor de obsessief-compulsieve symptomen en een hoger percentage patiënten met remissie voor de depressie met sertraline (49%) dan met desipramine (35%). Een derde RCT vond geen verschil in het percentage verbetering van de symptomen tussen fluvoxamine (45.6%) en clomipramine (50.2%).
De meeste RCT's duurden 10 tot 12 weken. Eén prospectieve studie van 1 jaar vond verdere verbetering bij het voortzetten van de behandeling gedurende 40 weken. Patiënten en behandelaars wisten in deze opvolgingsfase dat een antidepressivum toegediend werd. Eén studie die clomipramine verving door placebo stelde herval vast bij 89% van de patiënten na het stopzetten van de actieve therapie.

Er werd één review gevonden over SSRI en gedragstherapie, maar deze maakte geen rechtstreekse vergelijking tussen beide behandelingsvormen. De grootte van het effect in de studies die SSRI onderzochten, was dezelfde als in de studies die gedragstherapie onderzochten.
Eén RCT bij ambulant behandelde patiënten vond geen verschil in het gemiddelde percentage reductie op de OCS-schaal tussen gedragstherapie (32%), cognitieve therapie

(47%), gedragstherapie plus fluvoxamine (49%), en cognitieve therapie plus fluvoxamine (43%). Een dubbel-blinde RCT bij patiënten in een ziekenhuissetting vond méér patiënten met een substantiële verbetering in de symptomen bij de combinatie van gedragstherapie en fluvoxamine (88%) dan bij gedragstherapie plus placebo (60%).

In La Revue Prescrire *(1997)* is een dossier verschenen over de wetenschappelijke onderbouwing van de behandeling van obsessief-compulsieve stoornissen met **paroxetine.** Drie dubbel-blinde RCTs werden gevonden. Paroxetine was effectiever dan placebo in een dosis vanaf 40mg/d. De opvolgingsduur in deze studies was 6 tot 12 weken. De enige studie die paroxetine vergelijkt met **clomipramine** kon geen verschil aantonen tussen beide producten.

> SSRI's zijn effectief voor het behandelen van obsessief-compulsieve stoornissen. Uit één studie is gebleken dat patiënten waarbij clomipramine vervangen werd door placebo binnen de zeven weken hervielen. Er is geen verschil in effect vastgesteld tussen de SSRI's fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, en het TCA clomipramine. In één studie werd vastgesteld dat sertraline effectiever was dan clomipramine en desipramine in het verminderen van de symptomen. De meeste studies duurden 10 tot 12 weken, over het effect op lange termijn zijn geen placebogecontroleerde studies beschikbaar

3.4.2. PANIEKSTOORNISSEN

Een meta-analyse naar de werkzaamheid van antidepressiva en benzodiazepines bij paniekstoornissen vond 13 dubbel-blinde studies voor de vergelijking antidepressiva versus placebo *(Wilkinson 1991).* Paniekstoornissen werden hierbij niet gedefinieerd, maar de auteurs stelden wel dat studies bij patiënten met een eenvoudige fobie of een veralgemeende angststoornis niet opgenomen werden. De onderzochte antidepressiva waren imipramine (11 studies), trazodon (1 studie) en fenelzine (1 studie) en de studies vonden bij een totaal van 580 patiënten plaats (populatie niet nader gespecificeerd). De duur van de studies varieerde tussen 6 en 28 weken, met een gemiddelde van 16 weken. Uit de resultaten van de afzonderlijke studies bleek een effect in 9 van de 11 studies over imipramine en in de enige studie over fenelzine. De studie met trazodon kon geen significant effect aantonen tegenover placebo. Voor alle studies samen werd een middelmatig effect van antidepressiva vastgesteld.
In België zijn geen van deze onderzochte antidepressiva geregistreerd voor paniekstoornissen.

In La Revue Prescrire zijn een aantal dossiers verschenen over de wetenschappelijke onderbouwing van de behandeling van paniekaanvallen met antidepressiva. Paniekaanvallen worden hierin gedefinieerd als onvoorspelbare, duidelijk afgebakende episodes van vrees of intense malaise, die zich manifesteren in lichamelijke en psychische symptomen (palpitaties, beven, doodsangst, enz…), en waarvan het repetitieve karakter leidt tot een diagnose van paniekstoornis. Voor **paroxetine** zijn drie dubbel-blinde RCTs beschikbaar, twee waarin paroxetine vergeleken wordt met placebo en één (niet gepubliceerd) waarin het vergeleken wordt met clomipramine. Het effect werd op drie manieren gemeten: het aandeel van de patiënten waarbij het aantal paniekaanvallen in drie weken verminderd was tot 0 of 1; het aandeel van de patiënten waarbij het aantal aanvallen

verminderd was met tenminste 50%; en de gemiddelde reductie in het aantal aanvallen in vergelijking met de toestand bij de aanvang van de studie.
Uit de placebogecontroleerde studies bleek dat paroxetine effectief was vanaf een dosis van 40mg/d. In één studie werden de patiënten na de behandeling van 12 weken nog verder opgevolgd gedurende 6 maanden: 30% van de patiënten die placebo kregen hervielen in deze periode, versus 5% van de patiënten die paroxetine kregen (statistisch significant verschil).
De vergelijkende studie bij 367 patiënten die gedurende 12 weken behandeld werden met paroxetine 20 à 60mg/d, clomipramine 50 à 150mg/d of placebo, vond geen verschil in effect tussen beide antidepressiva. In een opvolgingsperiode van 9 maanden bleef 85% van de patiënten behandeld met paroxetine vrij van paniekaanvallen, versus 72% voor clomipramine (geen verschil met paroxetine), en 59% voor placebo.

Uit een dubbelblinde RCT *(Kampman 2002)* blijkt ook het effect van paroxetine bij patiënten met paniekaanvallen, bij wie initiële cognitieve gedragstherapie onvoldoende blijkt. Patiënten die behandeld worden met de combinatietherapie paroxetine+cognitieve gedragstherapie vertonen een gunstiger evolutie van de klachten dan mensen behandeld met gedragstherapie plus placebo.

In het systematisch literatuuroverzicht over **citalopram** als preventieve behandeling van paniekaanvallen, met of zonder agorafobie, werd één dubbel-blinde RCT gevonden. Deze maakt de vergelijking tussen citalopram in vier verschillende doseringen, clomipramine en placebo. In totaal worden 475 volwassen patiënten in de studie opgenomen. Voorafgaand aan de therapie werd een week placebo gegeven, om placebo-responders uit de studie te kunnen verwijderen. Uit een intention-to-treat analyse na 8 weken behandeling bleek dat méér patiënten respons vertoonden op de therapie met clomipramine of met de hogere doses citalopram (vanaf 20 à 30 mg/d) dan met placebo. Er werd geen vergelijking gemaakt tussen citalopram en clomipramine in deze studie. De patiënten die gunstig reageerden op de behandeling zijn verder in een dubbelblinde studie van 12 maanden opgevolgd. Hieruit bleek dat citalopram vanaf 20 à 30mg/d en clomipramine ook op lange termijn méér effect gaven dan placebo. Voor de vergelijking van citalopram met paroxetine, een ander SSRI dat geregistreerd is voor paniekstoornissen, zijn geen studies voorhanden.

Clinical Evidence *(Kumar 2001)* wijdt eveneens een hoofdstuk aan de medicamenteuze behandeling van paniekstoornissen. Uit de analyse van één systematische review en drie RCT's blijkt dat imipramine (een TCA) beter is dan placebo in het verbeteren van de symptomen en het voorkómen van herval. Twee systematische reviews en twee RCT's vinden dat SSRI's de symptomen van een paniekaanval verbeteren. Alle geïncludeerde studies vertonen wel een aantal methodologische tekortkomingen. De auteurs waarschuwen er ook voor dat in het begin van een behandeling met SSRI's het angstniveau kan verhogen.

Voor een aantal antidepressiva zijn studies voorhanden waaruit blijkt dat zij effectief zijn bij paniekstoornissen, m.n. imipramine, clomipramine, fenelzine, paroxetine, en citalopram. Deze studies vertonen wel methodologische tekortkomingen. In het begin van de behandeling kunnen SSRI's het angstniveau verhogen.

3.4.3. VERALGEMEENDE ANGSTSTOORNISSEN

Gale et al (2002) geven in Clinical Evidence een overzicht van de beschikbare wetenschappelijke literatuur over het effect van antidepressiva bij veralgemeende angststoornissen.

Veralgemeende angststoornis is hierbij gedefinieerd als een excessieve bezorgdheid en spanning die gedurende tenminste 6 maanden op de meeste dagen aanwezig is, tesamen met de volgende symptomen en tekenen: toegenomen motorische activiteit (vermoeibaarheid, beven, rusteloosheid, spierspanning); autonome hyperreactiviteit (kortademig, snelle hartslag, droge mond, koude handen en duizeligheid) maar zonder paniekaanvallen, en toegenomen waakzaamheid en *scanning* (gespannen gevoel, toegenomen schrikachtigheid, verminderde concentratie).

Over het effect t.o.v. placebo vonden Gale et al *(2002)* één systematische review, die op basis van 3 RCT's een groter effect vond met trazodon, imipramine of ritanserine (een $5HT_2$ receptor antagonist) dan met **placebo**. Op basis van 7 bijkomende RCT's besluiten de auteurs dat behandeling met imipramine, opipramol, paroxetine, trazodon of venlafaxine geassocieerd is met een significante verbetering van de klachten over 4 tot 8 weken. Er is geen significant verschil tussen de antidepressiva onderling.

In La Revue Prescrire *(mei 2003)* verscheen een systematisch literatuuroverzicht over het gebruik van **paroxetine** bij veralgemeende angststoornis. Drie dubbelblinde placebogecontroleerde RCT's onderzoeken het kortetermijn effect van 8 weken behandeling met paroxetine, één dubbelblinde RCT kijkt naar uitkomsten op middellange termijn.
In 1 van de 3 kortetermijnstudies (364 patiënten) wordt geen verschil gevonden tussen paroxetine en placebo, in de 2 andere RCT's (890 patiënten) blijkt paroxetine statistisch significant beter te zijn dan placebo.
Echter, de klinische relevantie van deze uitkomst is twijfelachtig: het verschil tussen paroxetine en placebo bedraagt slecht 1 tot 3 punten op de Hamilton schaal. Bovendien vertonen de geïncludeerde studies een aantal ernstige methodologische tekortkomingen.

Het effect van paroxetine op middellange termijn wordt slechts in 1 RCT besproken. Na acute behandeling met paroxetine, worden 566 patiënten gerandomiseerd naar paroxetine of naar placebo. De uitkomstmaat is de frequentie van herval. Het "herval" wordt gemeten door een toename van de ernst van de score op een CGI-schaal (global clinical impression). Het betreft hier echter een globale evaluatie, die niet specifiek rapporteert ivm. angst. Het gebruik van een niet-specifieke schaal laat niet toe de aard van het herval vast te stellen *(La Revue Prescrire mei 2003).*

Twee RCT's onderzoeken het effect van antidepressiva versus **benzodiazepines**. Paroxetine, imipramine en trazodon worden vergeleken met diazepam gedurende 8 weken. Op basis van beide studies besluiten de reviewers *(Gale et al 2002)* dat er geen significant verschil is tussen beide medicatiegroepen. De bewijskracht hiervoor is zwak (de studie van paroxetine versus diazepam is niet dubbelblind). Eén RCT vergelijkt venlafaxine met buspirone bij 365 patiënten gedurende 8 weken. Er is geen significant verschil tussen beide behandelingen. Gale et al (2002) merken bovendien op dat alle studies van korte duur waren, hooguit 12 weken. Geen van de onderzochte antidepressiva is in België geregistreerd voor de behandeling van veralgemeende angststoornissen.

In La Revue Prescrire *(mei 2001)* is een systematisch literatuuroverzicht verschenen over het gebruik van **venlafaxine** bij veralgemeende angststoornis, welke gedefinieerd werd als een allesoverheersende angst die reeds meer dan 6 maanden aanwezig is, met gevolgen op het

professioneel en/of sociaal functioneren. In totaal werden drie RCT's gevonden over venlafaxine bij deze indicatie. Twee studies waren placebogecontroleerd, met een duur van 8 weken. In de eerste studie was enkel venlafaxine in een dosis van 225 mg per dag effectiever dan placebo, maar de klinische relevantie van het gevonden verschil was twijfelachtig (slechts 2 punten verschil met placebo op de Hamilton schaal, waarvan de score maximum 56 is). In de tweede studie waren geen van beide doses venlafaxine (75 en 150mg/d) beter dan placebo volgens de Hamilton angstschaal, maar wel volgens de schaal die globale klinische verbetering mat. Tussen venlafaxine en buspiron werd geen enkel verschil in effect vastgesteld. Eén studie onderzocht venlafaxine ER (extended release) over een periode van 6 maanden. De dosis varieerde tussen 75 en 225mg. Het effect van venlafaxine bleef behouden voor de totale duur van de behandeling, met een verschil van gemiddeld 4.7 punten op de Hamilton angstschaal.
Er werden geen vergelijkende studies met een benzodiazepine gevonden.
De auteurs besloten dat het klinisch nut van venlafaxine bij een veralgemeende angststoornis onvoldoende bewezen is om het gebruik ervan te rechtvaardigen. Venlafaxine brengt volgens hen niets nieuws bij voor deze indicatie en benzodiazepines blijven de eerste keuze behandeling (weliswaar voor een zo kort mogelijke behandelingsduur).

> Uit het beperkt aantal gerandomiseerde studies dat beschikbaar is over het effect van antidepressiva bij veralgemeende angststoornissen, blijkt dat imipramine, trazodon, venlafaxine, opipramol en paroxetine effectiever zijn dan placebo. De klinische relevantie van deze resultaten is echter onvoldoende aangetoond Er zijn slechts weinig studies beschikbaar en deze vinden geen significant verschil qua symptoomresolutie na 8 weken tussen imipramine, trazodon of paroxetine versus benzodiazepines of buspiron. Voor de overige producten zijn geen vergelijkende studies met benzodiazepines gevonden.
> Psychotherapie blijft de voorkeur wegdragen als primaire behandeling van veralgemeende angststoornis. Indien nodig kan hier een korte behandeling met een benzodiazepine aan toegevoegd worden.

3.4.4. Neuropathische pijn

Een systematische review over het effect van antidepressiva bij neuropathische pijn *(McQuay 1996)* bekeek de resultaten voor de volgende aandoeningen: diabetes neuropathie*, postherpes neuralgie*, atypische faciale* pijn, en centrale pijn. Enkel gerandomiseerde studies werden in de review opgenomen. Meer dan 50% pijnvermindering werd beschouwd als een klinisch relevant effect. Een meta-analyse van de studies over diabetes neuropathie toonde een significant voordeel van de onderzochte antidepressiva ten opzichte van placebo. Zowel tricyclische antidepressiva als SSRI waren in deze studies onderzocht. Er werd eveneens een voordeel gevonden van TCA's voor patiënten met postherpes neuralgie en patiënten met atypische faciale pijn. Eén studie had bruikbare data voor patiënten met centrale pijn, maar ze onderzocht weinig patiënten (15 kregen een actief product) en er werden geen statistische gegevens vermeld.
Uit de studies die verschillende antidepressiva vergeleken, bleek geen enkel product superieur. Wel bleek dat tricyclische antidepressiva meer effect hadden op de pijn dan benzodiazepines.
De auteurs van de review besloten dat antidepressiva duidelijk een analgetisch effect hebben bij neuropathische pijn. Dit effect is merkbaar en van eenzelfde grootte-orde voor alle onderzochte syndromen, ondanks veronderstelde verschillen in de onderliggende pijnmechanismen.

Een andere systematische review *(Fishbain 2000)* onderzocht of antidepressiva een effect hebben bij chronische pijn, onafhankelijk van hun antidepressief effect. Zowel meta-analyses als RCT's werden geïncludeerd. De auteurs kwamen tot het besluit dat de totale groep van antidepressiva een pijnstillend effect kunnen hebben bij chronische pijn en dat ze effectief zijn in de behandeling van neuropatische pijn. Er was sterk bewijs dat serotonerge-adrenerge antidepressiva (zoals de TCA's) een beter pijnstillend effect hebben dan de SSRI's. Mogelijks zouden antidepressiva ook een pijnstillend effect kunnen hebben bij specifieke pijnsyndromen zoals lage rugpijn, arthrose, reumatoïde arthritis, fibromyalgie en ulcus genezing; maar hier is verder onderzoek noodzakelijk volgens de auteurs van de review.

Een derde review *(Lynch 2001)* groepeerde 59 placebogecontroleerde RCT's over het pijnstillend effect van antidepressiva bij chronische pijn. De auteurs vonden goed bewijs voor het analgetisch effect van TCA's in geval van diabetes neuropathie en postherpetische neuralgie. Het analgetisch effect zou ook bewezen zijn bij centrale pijn, pijn na cerebro-vasculair accident, spanningshoofdpijn, migraine en chronische oro-faciale pijn.
Toedienen van een TCA tijdens de acute fase van herpes zoster infectie, verkleinde de kans op postherpetische pijn. Pre-operatieve toediening van een TCA verhoogde de pijnstillende werking van opiaten postoperatief. Voor pijn ten gevolge van artrose en lage rugpijn waren de gegevens minder duidelijk.
Het pijnstillend effect van TCA's staat los van het antidepressief effect, de benodigde doses zijn lager dan die voor behandeling van depressie en het analgetisch effect treedt sneller op dan het antidepressief effect. Zowel korte, schietende pijn als chronische zeurende pijn reageren goed op TCA's. Toevoegen van neuroleptica aan het TCA levert geen verhoogd effect op.
Uit de studies blijkt dat trazodon niet effectief is als pijnstiller. Voor de SSRI's zijn de resultaten tegenstrijdig.
De zoekstrategie naar studies en de manier waarop het effect gemeten werd, werden in deze review niet besproken.

Er is bewijs voor het effect van TCA's bij diabetes neuropathie en postherpetische neuralgie. De benodigde dosis is lager dan bij de behandeling van depressie en het analgetisch effect treedt sneller op dan het antidepressief effect. Informatie over het effect van SSRI's bij chronische pijn is tegenstrijdig. Trazodon is niet effectief gebleken bij chronische pijn.

Hoofdstuk 4. Dosering en duur van de behandeling

Bij de behandeling van depressie kunnen drie mogelijke fases onderscheiden worden: de acute fase, de voortgezette fase (‘continuation phase’) en de onderhoudsfase (‘maintenance phase’) *(RIZIV 2000).* De acute fase wordt beëindigd wanneer remissie optreedt, m.a.w. als symptomen tot onder een bepaalde drempel gezakt zijn. Hierna komt de voortgezette behandeling, die duurt tot de patiënt genezen is, m.a.w. geen depressieve symptomen meer heeft, met de bedoeling herval te voorkómen. Bij een genezen patiënt kan een onderhoudsbehandeling gegeven worden om een nieuwe depressieve episode (recidief) te voorkómen.

Voor alle antidepressiva geldt dat zij het maximale therapeutisch effect pas bereiken na 4 tot 6 weken. Patiënten zouden hierop moeten gewezen worden en de instructie krijgen hun medicatie niet stop te zetten in deze aanvangsperiode. Als de behandeling faalt moet nagegaan worden of dit niet te maken heeft met een verkeerde diagnose, een bestaande medische aandoening, psychiatrische stoornissen of psychosociale factoren, en gebrek aan therapietrouw *(Haddad 1998).*

De biotransformatie van alle antidepressiva kan duidelijk verschillen tussen individuen zodat de optimale posologie individueel moet bepaald worden. Het is aanbevolen te starten met een lage dosis en deze, zo nodig geleidelijk op te drijven *(Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2003)*.

Een meta-analyse *(Furukawa 2002)* vergelijkt het effect en de ongewenste effecten van laaggedoseerde TCA’s met placebo en met standaarddoses TCA’s in de acute behandeling van depressie. Een lage dosis wordt gedefinieerd als 100 mg/d of minder, standaard doses bedragen 100 mg/d of meer. Uit 35 studies bij 2013 patiënten blijkt dat laaggedoseerde TCA’s effectiever zijn dan placebo na 4 en 6 tot 8 weken. Uit 6 studies bij 551 patiënten blijkt dat het gebruik van TCA’s in standaarddosering niet leidt tot een grotere respons, maar gepaard gaat met een hogere uitval omwille van ongewenste effecten.

Uit het literatuuronderzoek van Projekt Farmaka *(RIZIV 2000)* blijkt dat antidepressiva niet alleen werkzaam zijn in de acute fase, maar ook als voortgezette en onderhoudsbehandeling van depressie. Meta-analyses vinden een statistisch significant verschil in herval (opnieuw optreden van depressieve symptomen) tussen placebo en antidepressiva als voortgezette en onderhoudsbehandeling in het voordeel van de antidepressiva. De kans op herval bij voortgezette behandeling met imipramine of amitriptyline is bijna gehalveerd in vergelijking met placebo. Ook recent gepubliceerde RCT’s vinden méér herval in de placebogroep dan in de groep die een voortgezette behandeling met een antidepressivum krijgt.
Er werd één RCT gevonden die onderzoekt wat de optimale duur van een voortgezette behandeling is om herval te voorkomen. De deelnemers aan deze studie waren patiënten met een hoge kans op herval, en het onderzochte product was fluoxetine. Uit de resultaten blijkt dat de optimale behandelingsduur minstens 26 weken bedraagt, na een initiële acute behandeling van 12 of 14 weken. Bij een behandeling langer dan 38 weken (acuut + voortgezet samen) geeft fluoxetine geen voordeel meer t.o.v. placebo in de preventie van herval.

Een recentere studie *(Klysner 2002)*, uitgevoerd bij bejaarden, vergelijkt een onderhoudsbehandeling van minstens 48 weken citalopram met placebo. Citalopram blijkt effectief in de preventie van herval van depressie bij de bejaarde en de behandeling wordt goed verdragen.

Uit een studie die sertraline vergelijkt met placebo voor een onderhoudsbehandeling van 18 maanden, blijkt dat langetermijnbehandeling van chronische vormen van majeure depressie zinvol is. Met name het psychosociaal functioneren van de behandelde persoon kan sterk genormaliseerd worden *(Kocsis 2002).*

Over de optimale duur van een onderhoudsbehandeling bij recidiverende depressie zijn geen RCT's gevonden.

Voor alle antidepressiva geldt dat zij het maximale therapeutisch effect pas bereiken na 4 tot 6 weken. De biotransformatie van antidepressiva kan duidelijk verschillen tussen individuen zodat de optimale posologie individueel moet bepaald worden. Het is aanbevolen te starten met een lage dosis en deze zo nodig geleidelijk op te drijven.
Antidepressiva zijn effectief gebleken bij de voortgezette en onderhoudsbehandeling van depressie. Uit een studie bij patiënten met een hoog risico op herval blijkt dat de behandeling na remissie moet voortgezet worden gedurende zes maanden.

Hoofdstuk 5. Contra-indicaties en bijzondere voorzorgen

5.1. Tricyclische antidepressiva *(Martindale)*

- Wegens hun **anticholinerg effect** moeten TCA's met voorzichtigheid gebruikt worden in geval van urinaire retentie, prostaathypertrofie of chronische constipatie. Voorzichtigheid wordt ook aangeraden in geval van onbehandeld glaucoom en bij feochromocytoom*.
- TCA's kunnen **epileptische aanvallen** veroorzaken. Daarom moeten ze voorzichtig gebruikt worden bij patiënten met een anamnese van epilepsie.
- De potentiële **cardiotoxiciteit** van TCA's leidt tot voorzichtigheid in geval van cardiovasculair lijden. Ze moeten vermeden worden bij hart *block*, cardiale arritmieën of in de herstelperiode onmiddellijk na hartinfarct.
- Bloedsuikerspiegels kunnen aangetast worden bij **diabetes**patiënten.
- Aangezien TCA's gemetaboliseerd en geïnactiveerd worden in de **lever**, moeten ze met voorzichtigheid gebruikt worden in geval van verminderde leverfunctie. Ze moeten vermeden worden bij ernstig leverlijden.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met **hyperthyrioïdie**, daar toediening van TCA's cardiale arritmieën kan uitlokken.
- In het begin van een antidepressieve behandeling moeten patiënten van dichtbij gevolgd worden totdat er verbetering optreedt in de depressie daar **zelfmoord** een risico is, inherent aan depressie.
- Indien TCA's gebruikt worden voor de depressieve component van een bipolaire stoornis (**manische depressie**) kan de manische fase bespoedigd worden. Op dezelfde wijze kunnen psychotische symptomen verergeren indien TCA's gebruikt worden voor de depressieve component van schizofrenie.
- Patiënten ondervinden vaak duizeligheid, voornamelijk in het begin van de behandeling. Patiënten met deze klachten besturen best geen **wagen** of machines.
- Regelmatige tandartscontroles worden aangeraden voor patiënten die gedurende lange tijd behandeld worden met TCA's, vnl de TCA's met anticholinerge werking (cariës)
- Oudere mensen kunnen zeer gevoelig zijn aan de ongewenste effecten van TCA's. Bij **bejaarden** wordt best een lage dosis gegeven, zeker in het begin van de behandeling.
- Zo mogelijk moeten TCA's gestopt worden enkele dagen alvorens een chirurgische ingreep en **anesthesie**
- TCA's moeten met voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die gelijktijdig nood hebben aan **elektroconvulsieve behandeling.**

5.2. SSRI's *(Martindale)*

- SSRI's die metabolisatie in de lever en excretie via de nieren ondergaan moeten met voorzichtigheid en in verlaagde doses worden gebruikt bij patiënten met verminderde lever-of nierfunctie en volgens sommige autoriteiten mogen ze niet worden gebruikt bij ernstige **renale of leverinsufficiëntie**.
- Daar ze de drempel voor epileptische aanvallen kunnen verlagen moeten SSRI's met omzichtigheid gebruikt worden bij **epileptici** of patiënten met een anamnese van epileptische aanvallen. Indien de epilepsie slecht onder controle is, moeten ze vermeden worden.
- SSRI's kunnen controle van de glycemie (bloedsuikerspiegel) aantasten en voorzichtigheid is dus geboden bij **diabetic**i.
- Behandeling met SSRI's moet gestopt worden bij patiënten die een **rash** ontwikkelen, daar systemische nevenwerkingen, waarschijnlijk gerelateerd aan vasculitis, reeds opgetreden zijn bij dergelijke patiënten.

- Patiënten moeten van nabij gevolgd worden in het begin van de behandeling totdat verbetering van de depressie optreedt, daar **zelfmoord** een inherent risico is van de depressie.
- Indien SSRI's gegeven worden voor de depressieve component van een **bipolaire stoornis**, kan de manische fase uitgelokt worden.
- SSRI's kunnen de uitvoering van behendigheidstaken beïnvloeden. Indien dit geval is, besturen patiënten beter geen **voertuig** of bedienen ze geen machines.
- Volgens sommige autoriteiten wordt bij **bejaarden** een lagere dosis of een lagere frequentie van toediening aanbevolen.

Contra-indicaties en bijzondere voorzorgen

Alle antidepressiva: diabetes, epilepsie, lever- of nierinsufficiëntie, voertuigen en machines, zelfmoordrisico, bejaarden

TCA: urinaire retententie, prostaathypertrofie, chronische obstipatie, glaucoom, cardiovasculair lijden, hyperthyroïdie, manische depressie, anesthesie, electroconculsieve behandeling

Hoofdstuk 6. Ongewenste effecten

Het hiervolgend overzicht is gebaseerd op de systematische literatuurstudie van Projekt Farmaka over antidepressiva *(RIZIV 2000)*, aangevuld met recenter onderzoeksmateriaal.

6.1. Risico op vallen en heupfracturen

Liu et al (1998) stelden in een case-control* studie een verhoogd risico vast van heupfracturen bij gebruik van antidepressiva, zowel voor SSRI's als voor TCA's. Het risico is niet afhankelijk van de gebruikte dosis. Met TCA's is het risico het hoogst gedurende de eerste 30 dagen van het gebruik.

Thapa et al (1998) onderzochten de kans op vallen bij nieuwe gebruikers van TCA's, SSRI's of trazodon in een cohort-studie* van 2428 rusthuisbewoners. Zij konden hierbij, in tegenstelling tot Liu et al (1998) controleren voor een groot aantal 'confounders' (zie woordenlijst), zoals de voorgeschiedenis van vallen en het gebruik van andere medicatie. De studie-opzet maakte het mogelijk een rechtstreekse vergelijking te maken tussen TCA's en SSRI's. Uit de resultaten bleek dat nieuwe gebruikers van elk type antidepressiva een hoger risico hadden van vallen dan niet-gebruikers. De kans op vallen nam toe met een toename in de dagelijkse dosis voor TCA's en SSRI's, en er was weinig verschil tussen beide medicatiegroepen. Het verhoogd risico van vallen bleef bestaan in de eerste 180 dagen van behandeling en daarna. De auteurs besloten dat het gebruik van de nieuwere antidepressiva het verhoogd risico van vallen bij rusthuisbewoners die antidepressiva nemen, waarschijnlijk niet kan reduceren.

6.2. Frequente ongewenste effecten

Sexuele stoornissen (ejaculatie- en erectiestoornissen, problemen met libido en orgasme) zijn frequent gerapporteerd met alle antidepressiva; trazodon (Trazolan®) kan priapisme veroorzaken (Geneesmiddelen Repertorium 2001).

Volgens meta-analyses waarin de ongewenste effecten van TCA's en SSRI's vergeleken werden, blijken TCA's en SSRI's een verschillend bijwerkingenprofiel te hebben:

TCA's geven meer aanleiding tot anticholinerge bijwerkingen: droge mond, constipatie, duizeligheid, wazig zien, transpireren, mictiestoornissen en somnolentie

SSRI's geven meer abdominale last/nausea, diarree, angst/agitatie/nervositeit, slapeloosheid en anorexie

De meest gerapporteerde bijwerking van **trazodon** (Trazolan®) is sedatie. Trazodon kan ook cardiovasculaire ongewenste effecten geven zoals orthostatische hypotensie. Ook nausea en sexuele dysfunctie werden gerapporteerd *(APA Guideline 2001, Hunter 2003).*

Het gebruik van **venlafaxine** (Efexor®) geeft ongewenste effecten gelijkaardig aan de SSRI's, zoals misselijkheid en braken, sexuele dysfunctie, en activatie. Venlafaxine kan ook een verhoging van de bloeddruk geven. Dit kan optreden bij doses hoger dan 200 mg/dag en het bloeddrukverhogend effect is dosisafhankelijk.Regelmatige bloeddrukcontrole is dus aangewezen bij patiënten die hoge dosissen innemen *(APA Guideline 2001, Hunter 2003.)*

De meest gerapporteerde ongewenste effecten van **reboxetine** (Edronax®) zijn droge mond, constipatie, toegenomen zweten, insomnia, urineretentie, impotentie, tachycardie, en duizeligheid. *(APA Guideline 2001)*

De meest gerapporteerde ongewenste effecten van mirtazapine (Remergon®) zijn sedatie, verhoogde eetlust en gewichtstoename *(Hunter 2003).*

6.3. Galactorree*

Egberts et al (1997) vonden over een periode van 10 jaar 15 meldingen van galactorree gerelateerd aan het gebruik van antidepressiva, vooral met SSRI's (inclusief clomipramine).

6.4. Hyponatriëmie* en 'syndrome of inappropriate ADH secretion'

In een databank van de Wereldgezondheidsorganisatie werden over een periode van 25 jaar 688 gevallen gerapporteerd, vooral bij oudere vrouwen en in de zomermaanden. Er is geen informatie over de verschillen tussen antidepressiva onderling.

6.5. Risico van zelfmoord

Een meta-analyse (Beasly 1991) onderzoekt de kans op zelfmoord of gedachte aan zelfmoord bij gebruikers van fluoxetine. Patiënten met een hoog zelfmoordrisico volgens het oordeel van hun arts worden niet in deze meta-analyse opgenomen. De meta-analyse vindt geen verschil tussen fluoxetine en placebo voor het optreden van zelfmoord of zelfmoordgedachten.
In een andere publicatie worden meldingen van zelfmoord en zelfmoordpogingen in twee Amerikaanse databanken nagegaan. Hieruit blijkt dat de kans van overlijden door overdosering met desipramine, nortriptyline, imipramine, amitriptyline verhoogd is t.o.v. trazodon, maar niet t.o.v. fluoxetine. Het hoogste risico wordt gevonden met desipramine.

6.6. Cardiovasculaire effecten

De antidepressiva van de eerste groep kunnen orthostatische hypotensie en cardiale geleidingsstoornissen veroorzaken. Bij overdosering kunnen ritmestoornissen, met mogelijk fatale afloop, optreden. (Geneesmiddelen Repertorium 2001).
TCA kunnen arrithmieën veroorzaken bij patiënten met subklinische geleidingsstoornissen. Ook bij patiënten met een normaal elektrocardiogram zijn geleidingsstoornissen gerapporteerd die verdwijnen bij het stopzetten van de behandeling met TCA. (APA Guideline 2001)

Een case-control* studie in de huisartspraktijk (Hippisley-Cox 2001) onderzoekt het verband tussen gebruik van antidepressiva en ischemisch hartlijden. Na controle voor diabetes, hypertensie, gewicht en rookgedrag, blijkt dat enkel dosulepine, een TCA, verantwoordelijk is voor een hoger risico van ischemisch hartlijden. Er is sprake van een dosis-respons effect m.a.w. het risico verhoogt met de dosis.

Mulrow et al (1999) vinden 12 meldingen van bradycardie met SSRI's, waarvan sommige bij combinatie met antihypertensiva.

6.7. Gastro-intestinale bloedingen

In een case-control studie (de Abajo 1999) is een associatie vastgesteld tussen het gebruik van SSRI's en gastro-intestinale bloedingen. Het risico is het hoogst voor trazodon (Trazolan®). De gebruikte dosering en de duur van de behandeling hebben geen invloed op het risico. Dit risico is vergelijkbaar met dat voor gebruik van NSAID's. Voor TCA's en andere antidepressiva is geen verhoogd risico aangetoond. Bij gelijktijdig gebruik van SSRI's en NSAID's (inclusief aspirine) is het risico aanzienlijk verhoogd ten opzichte van niet-gebruikers (noch SSRI's, noch NSAID's).
Een retrospectieve cohort-studie van 2001 (van Walraven) stelt bij patiënten boven de 65 jaar een associatie vast tussen gebruik van antidepressiva (TCA en aanverwanten en SSRI's) en ziekenhuisopname wegens gastro-intestinale bloedingen, met een toename in het risico van 40%. Bij patiënten boven de 80 jaar en bij patiënten met een voorgeschiedenis van gastro-intestinale bloeding bleek de kans op ziekenhuisopname vanwege een bloeding toe te nemen bij een hogere mate van serotonine heropname inhibitie van het antidepressivum.[1]

6.8. Bloedingen en kneuzingen

Een Australische bron rapporteert meldingen van purpura (74), vaginale en neusbloedingen (67), trombocytopenie (24) en bloedplaatjesdysfunctie (14) op een totaal van 3987 meldingen van ongewenste effecten bij gebruik van SSRI's.

6.9. Extrapiramidale effecten

SSRI's zouden geassocieerd zijn met extrapiramidale reacties (Parkinsonisme, dystonische reacties, akathisie, tardieve dyskinesie en maligne neuroleptisch syndroom). Volgens La Revue Prescrire *(maart 2001)* is het optreden van dergelijke extrapiramidale symptomen over het algemeen laag (1 à 2 / 1000 behandelde patiënten) maar het kan hoger zijn bij oudere patiënten, in het bijzonder ouderen met de ziekte van Parkinson.
Bij jongere patiënten worden voornamelijk acute dystonie en akathisie gemeld. Dystonie kan optreden onder vorm van spierspasmen, torticollis, grimas, slikstoornissen…. Patiënten met akathisie hebben een oncontroleerbare bewegingsdrang.
Bij oudere personen kunnen Parkinson-achtige symptomen optreden, of kan een reeds aanwezige ziekte van Parkinson verergeren.

6.10. Serotoninesyndroom

SSRI-gebruik is in verband gebracht met een syndroom ten gevolge van een overdreven serotonerge activiteit. Het syndroom wordt gekenmerkt door abdominale pijn, diarree, blozen, zweten, hyperthermie, lethargie, veranderingen in de mentale toestand, beven en myoclonus, nierfalen, cardiovasculaire shock, en mogelijks overlijden. Het kan optreden bij gebruik van enkel SSRI's, maar is gewoonlijk gerelateerd aan het gelijktijdig gebruik van SSRI's met andere serotonerge medicatie zoals IMAO's.

[1] Hoge inhibitie: paroxetine, clomipramine, sertraline, fluoxetine
Intermediaire inhibitie: imipramine, fluvoxamine, amitryptiline, venlafaxine
Lage inhibitie: desipramine, nortryptiline, protryptiline, amoxapine, doxepine, trimipramine, trazodon, nefazodone, maprotiline, bupropion

Volgens meta-analyses waarin de ongewenste effecten van TCA's en SSRI's vergeleken worden, blijken beide medicatiegroepen een verschillend bijwerkingenprofiel te hebben. SSRI's geven meer abdominale last, diarree, angst/agitatie/nervositeit, slapeloosheid en anorexie. TCA's geven meer droge mond, constipatie, duizeligheid, wazig zien, transpireren, mictiestoornissen en somnolentie.
In patiënt-controle onderzoek heeft men een verband aangetoond tussen SSRI's en gastro-intestinale bloedingen. In ander onderzoek heeft men een verhoogd risico vastgesteld van heupfracturen bij gebruik van antidepressiva (TCA's en SSRI's). Minder frequente ongewenste effecten zijn: galactorree, hyponatriëmie, cardiovasculaire effecten, serotoninesyndroom (SSRI's), bloedingen en kneuzingen (SSRI's), extrapiramidale symptomen (SSRI's).

Hoofdstuk 7. Zwangerschap en borstvoeding

7.1. Algemeen *(Farmacotherapeutisch Kompas 2003)*

- Voor geen enkel antidepressivum is vastgesteld dat het veilig tijdens de zwangerschap kan worden toegepast.
- Voor mianserine (Lerivon®) en trazodon (Trazolan®) zijn geen negatieve effecten in dierproeven gemeld, maar ze moeten worden vermeden omdat er geen onderzoek naar de veiligheid bij de mens is gedaan.
- MAO-remmers moeten worden vermeden omdat er meldingen zijn van teratogeniteit en vanwege het risico van een hypertensieve reactie bij de moeder.
- Toch kan er tijdens zwangerschap een indicatie zijn voor behandeling met een antidepressivum, bv bij een risico van zelfmoord, als psychotherapie niet effectief is of indien de depressie een negatieve invloed op de foetale prognose of de moeder-kind relatie kan hebben. TCA's en SSRI's komen dan als eerste in aanmerking. Beide zijn niet teratogeen; er zijn echter onvoldoende epidemiologische gegevens over gebruik bij zwangere vrouwen om ze als veilig tijdens zwangerschap aan te bevelen.
  TCA's hebben door hun anticholinerge werking het nadeel dat ze zuigproblemen kunnen veroorzaken.
  Gebruik van fluoxetine in het derde trimester is in verband gebracht met een verhoogde kans op minder ernstige complicaties tijdens de bevalling.

7.2. TCA's

- Zwangerschap *(Martindale)*:

Hoewel er enkele geïsoleerde meldingen gebeurd zijn die **congenitale malformaties** toeschrijven aan het gebruik van TCA's tijdens de zwangerschap, hebben studies op grote schaal en case-control gegevens een dergelijk verband niet kunnen bewijzen.

Foetale tachyarritmie* vastgesteld op 37 weken zwangerschap werd toegeschreven aan inname van dothiepine (=dosulepine= Prothiaden®). Na stoppen van deze behandeling bij de moeder werden geen afwijkingen in foetale hartslag gevonden en er volgde een probleemloze bevalling en de geboorte van een gezond kind. Hoe dan ook, de auteurs uitten hun bezorgdheid dat foetale tachycardie zou kunnen resulteren in in-utero hartinsufficiëntie en oordeelden dat TCA's tijdens de zwangerschap alleen mogen gebruikt worden bij dwingende redenen.

Ontwenningsverschijnselendie zich manifesteren als hypothermie, zenuwachtigheid of convulsies werden gerapporteerd bij pasgeborenen wiens moeder clomipramine innam tijdens de zwangerschap. De fabrikanten bevelen aan, als het gerechtvaardigd is dit te doen, clomipramine minstens 7 weken voor de uitgerekende bevallingsdatum te stoppen.

- Borstvoeding *(Martindale)*

In het algemeen komen slechts kleine hoeveelheden TCA's in de moedermelk. Toch wordt in de meeste wetenschappelijke bijsluiters geadviseerd TCA 's te vermijden bij de moeder die borstvoeding geeft.
De American Academy of Pediatrics oordeelt dat alle antidepressiva, TCA's inbegrepen, medicamenten zijn waarvan het effect op zogende kinderen niet bekend, maar mogelijks van belang kan zijn.

7.3. SSRI's

- Zwangerschap *(Martindale)*

Van de vier vermelde prospectieve gecontroleerde studies vindt er één een verhoogde incidentie van mineure foetale afwijkingen bij kinderen die blootgesteld werden aan fluoxotine in het eerste trimester. Verder hadden kinderen die blootgesteld waren aan fluoxetine in het derde trimester meer perinatale complicaties. Deze studie had echter belangrijke methodologische tekortkomingen, zoals het niet matchen van de controlegroep en een hogere leeftijd van de moeder in de fluoxetinegroep, die ten dele de slechtere perinatale uitkomst kan verklaren. De overige drie studies vonden geen verhoogd risico met SSRI's in vergelijking met tricyclische antidepressiva of niet-teratogene medicatie. De fabrikant van fluoxetine deed een studie bij 796 zwangere vrouwen die dit product namen in het eerste trimester, en concludeerde dat het onwaarschijnlijk was dat fluoxetine het risico op spontane abortus of foetale misvorming verhoogde.

Een meta-analyse van epidemiologische studies naar de veiligheid van fluoxetine in het eerste trimester van de zwangerschap *(Addis 2000)* vond geen associatie tussen het gebruik van fluoxetine en een verhoogd risico op ernstige misvormingen. De studie keek niet naar het verband tussen fluoxetine en ontwikkelingsstoornissen.

- Borstvoeding *(Martindale)*

Beduidende hoeveelheden fluoxetine worden opgenomen in de moedermelk en de fabrikanten hebben gemeld dat ongewenste effecten werden vastgesteld bij een zuigeling die borstvoeding kreeg; bijgevolg wordt fluoxetine niet aanbevolen voor zogende moeders. Gelijklopend hebben de fabrikanten van andere SSRI's aanbevolen dat de producten moeten vermeden worden tijdens borstvoeding of met voorzichtigheid gebruikt worden.

> Van geen enkel antidepressivum is bewezen dat het veilig tijdens de zwangerschap kan worden toegepast. In elk individueel geval moet het eventuele risico van behandeling met antidepressiva tijdens de zwangerschap afgewogen worden tegenover het risico van niet te behandelen.
>
> Antidepressiva worden best vermeden bij de moeder die borstvoeding geeft.

Hoofdstuk 8. Interacties

8.1. TCA's *(Martindale en Adverse Drug React. Toxicol. Rev. 1995,14(4) 211-231)*

· **Alcohol**: de combinatie van TCA's met alcohol kan leiden tot verhoogde sedatie. Het vermogen een voertuig te besturen of machines te bedienen kan sterk aangetast worden.

· Ongewenste effecten van TCA's kunnen versterkt worden door gelijktijdige toediening van **anticholinerge producten of producten die het centraal zenuwstelsel deprimeren**. Voorbeelden van anticholinerge producten zijn: anti-emetica en middelen tegen reisziekte, antihistaminica, atropine-achtige molecules, anti-Parkinson medicatie. De combinatie van deze producten met TCA's resulteert in additieve anticholinerge effecten. Deze zijn meestal niet zo ernstig, maar bij geriatrische patiënten bestaat er risico op urinaire retentie, acuut glaucoom of adynamische ileus.

· **Barbituraten en andere enzyminducerende stoffen** zoals rifampicine of sommige anti-epileptica kunnen de metabolisatie van TCA's verhogen, wat resulteert in lagere plasmaspiegels en een lagere antidepressieve activiteit.

· **Cimetidine, methylfenidaat** (centraal stimulans), **antipsychotica en Ca-blokkeerders** kunnen de metabolisatie van TCA's verlagen, wat leidt tot mogelijks verhoogde plasmaspiegels en bijhorende toxiciteit.

· Patiënten die **thyroïd preparaten** innemen kunnen een versnelde respons vertonen op TCA's. Liothyronine (schildklierhormoon) werd wel eens gebruikt om dit effect uit te lokken bij refractaire depressie. Hoe dan ook, gelijktijdige toediening van schildklierhormonen en TCA's kan cardiale ritmestoornissen uitlokken.

· Het bloeddrukverlagende effect van **antihypertensiva met centrale werking** (bethanidine, guanethidine, mogelijks clonidine) kan verlaagd worden door TCA's.

· Het bloeddrukverhogend effect van **sympaticomimetica**, specifiek de direct werkende producten adrenaline en noradrenaline, kan verhoogd worden door TCA's. Voorzichtigheid is geboden, ook bij gebruik van lokale anesthetica die adrenaline of noradrenaline bevatten. Er wordt aangeraden sympaticomimetica pas te gebruiken 10 dagen na het stoppen van de TCA's.

· Halofantrine (antihelminthicum) en **antiarritmica** die het QT-interval verlengen kunnen de kans op optreden van ventriculaire arythmieën verhogen. Het risico op arritmieën kan ook toenemen bij combinatie met astemizole (antihistaminicum), terfenadine (H1-antihistaminicum), cisapride of sotalol (klasse III anti-arritmicum).

· Hoewel men in gevallen van refractaire depressie onder strenge controle **combinaties van antidepressiva** toegepast heeft, kunnen in dit geval ernstige ongewenste effecten optreden, inbegrepen het serotoninesyndroom. Om deze reden moet een medicatie-vrij interval gerespecteerd worden tussen het afbouwen van het ene antidepressivum en het starten van een ander. TCA's mogen niet gegeven worden aan patiënten onder **MAO-inhibitoren**, en ook niet eerder dan 2 weken na het stoppen van de MAOI. Na het stoppen van een MAO-inhibitor type A van het reversibele type is geen medicatievrij interval nodig.

· **Fluoxetine** (een SSRI) verhoogt de plasmaspiegels van TCA's dmv. inhibitie van het hepatische cytochroom P450.

8.2. SSRI's *(Martindale , D'Arcy 1995)*

· De interacties van SSRI's met andere medicamenten kunnen verklaard worden via 2 belangrijke mechanismen.

1. SSRI's vertonen interactie met een waaier van andere medicamenten ten gevolge van hun **inhiberende activiteit op cytochroom P450 iso-enzymen** in de lever. Elk individueel SSRI vertoont niet dezelfde graad van inhibitie en evenmin reageert elk SSRI met dezelfde iso-enzymen. Welke medicamenten geïnhibeerd worden door elk specifiek SSRI varieert naargelang het aangetaste isoenzyme.
2. Additie met de serotonerge effecten van de geassocieerde medicatie

· Omwille van de lange halfwaardetijd van SSRI's, blijft er een risico op interacties bestaan gedurende dagen, soms weken na het stoppen van de toediening.
De halfwaardetijd van paroxetine bedraagt ongeveer 24 uur; die van fluoxetine ongeveer 4 dagen. De actieve metaboliet van fluoxetine, met name norfluoxetine heeft een halfwaardetijd van 7 tot 15 dagen. Zodoende kan het product nog 5 tot 6 weken na het stoppen van de medicatie aanwezig blijven in het lichaam

· SSRI's kunnen het effect van **alcohol** versterken.

· Bij **combinatie van SSRI's** kunnen ernstige ongewenste effecten, waaronder het serotoninesyndroom, optreden. Daarom moet steeds een medicatievrij interval gerespecteerd worden tussen stoppen van het ene antidepressivum en het starten van een ander.

· SSRI's mogen niet gecombineerd worden met **MAOI** en niet eerder gegeven dan twee weken na het stoppen van de MAOI. Bij behandeling met RIMA (reversibel MAO-type A inhibitor) is geen medicatievrij interval nodig.
Bij fluoxetine moet het medicatievrije interval uitgebreid worden tot 5 weken, wegens de lange halfwaardetijd.

· **Fluoxetine** (een SSRI) verhoogt de plasmaspiegels van TCA's dmv. inhibitie van het hepatische cytochroom P450).

· Fluvoxamine remt specifiek CYP1A2 , wat een rol kan spelen in interacties met oa. **theofylline** (stijgen van de theofylline spiegel), clozapine, TCA's en coffeïne. Ook kunnen de spiegels van **propranolol** en **methadon** sterk stijgen ten gevolge van toediening van fluvoxamine.

· De toevoeging van fluvoxamine verhoogt de plasmaspiegels van **carbamazepine** (anti-epilepticum) en kan leiden tot carbamazepine-intoxicatie.

· Indien SSRI's gegeven worden in combinatie met **lithiumzouten**, moet de lithiumspiegel goed gevolgd worden. Convulsies en hyperpyrexie werden gemeld.

· Gelijktijdige toediening van SSRI's met **sumatriptan** (selectief serotonerg medicament gegeven tegen migraine) kan leiden tot verhoogde centraal nerveuze toxiciteit. De combinatie moet vermeden worden.

· Gelijktijdige toediening van **tryptofaan** kan leiden tot het zgn. "serotonine syndroom".

· Fluoxetine kan leiden tot sterk verhoogde bloedingsneiging bij patiënten behandeld met warfarine (coumarine-anticoagulans).

· Bij meerdere, vooral bejaarde patiënten werd hyponatriëmie en het syndroom van "inappropriate ADH secretie" vastgesteld na behandeling met SSRI's. Vaak is dit te wijten aan een associatie met andere producten die hyponatriëmie kunnen uitlokken, oa . diuretica.

Samenvatting: klinisch meest belangrijke interacties		
TCA	+ alcohol	
	+ antihypertensiva met centrale werking	→ toename sedatie
	(clonidine, guanfacine, methyldopa)	→ bloeddrukstijging
	+sympaticomimetica	
	decongestiva	→ toename vasoconstrictie
	ß2-mimetica	→ bronchodilatatie
SSRI	+ neuroleptica (clozapine)	→ hartritmestoornissen, extrapyramidale effecten
	+ anti-epileptica (carbamazepine, fenytoïne)	→toename plasmaspiegels anti-epileptica
	+ triptanen (sumatriptan)	→ serotoninesyndroom
	+ orale anti-coagulantia	→ toename bloedingsrisico
	+ diuretica	→ hyponatriëmie
	+ NSAID	→ toename bloedingsrisico

Hoofdstuk 9. Toxiciteit en overdosering

9.1. Algemeen

Bosch et al publiceerden *(2000)* een onderzoek naar auto-intoxicaties met antidepressiva en daaruit volgende opname in een universitaire dienst voor intensieve zorgen in Groningen. Van de 258 patiënten die in de studieperiode 1994-1998 opgenomen werden, hadden 86 personen een zelfmoordpoging met antidepressiva ondernomen. De verhouding man versus vrouw bedroeg 34% versus 100%. Significant meer mensen waren geïntoxiceerd met TCA's (65) dan met SSRI's (20), ondanks het feit dat SSRI in de gemeenschap vaker voorgeschreven werden. Na een overdosis TCA hebben patiënten vaker nood aan tracheale intubatie en ze vertonen vaker cardiale complicaties dan na een overdosis van een ander antidepressivum.

9.2. TCA's *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

Bij ernstige overdosering van de TCA's kunnen insulten optreden met daaraan aansluitend coma en lichaamstemperatuur > 42°. Respiratoire depressie en ritmestoornissen zijn belangrijke doodsoorzaken; een eenmalige dosis van 2 gram (ongeveer 40-50 tabletten) van één van de TCA's kan bij volwassenen fataal zijn. Daarom mag men geen te grote hoeveelheden ineens voorschrijven, in het begin van de behandeling niet meer dan voor twee weken.
Maprotiline heeft bij overdosering een cardiotoxiciteit vergelijkbaar met die van de TCA's; het geeft meer aanleiding tot convulsies. Extra aandacht verdienen de fatale overdoseringen bij jonge kinderen, die bij de tabletten van hun ouders konden komen of voor enuresis werden behandeld.

9.3. SSRI's *(Farmacotherapeutisch Kompas)*

De SSRI's worden bij overdosering als veiliger beschouwd dan TCA's. Overdosering met 150 tabletten van een SSRI is mogelijk letaal gebleken. Van fluoxetine, venlafaxine en van citalopram zijn meldingen van fatale overdosering gedaan. De meeste meldingen gingen over combinatie met alcohol of andere geneesmiddelen. Symptomen zijn convulsies en bij venlafaxine en mogelijk ook bij citalopram tevens ECG-veranderingen, oa QT_c-verlenging met een verhoogde kans op ritmestoornissen. In combinatie met alcohol of benzodiazepines neemt de toxiciteit toe.
Verder kan door overdosering van SSRI's een serotoninesyndroom ontstaan, gekenmerkt door agitatie en een soms zeer storende tremor die dagenlang kan aanhouden.

Hoofdstuk 10. Gewenning en afhankelijkheid

Ontwenningsverschijnselen bij het stopzetten van de behandeling met antidepressiva zijn reeds lang erkend en kunnen bij alle klassen van antidepressiva optreden *(Haddad 1998).* Desondanks bestaat over dit probleem weinig systematische studies. De incidentie van ontwenningsverschijnselen is onduidelijk door een gebrek aan onderzoek en een gebrek aan een algemeen aanvaarde definitie van wat dergelijke ontwenningsreactie inhoudt. Vaak voorkomende ontwenningsverschijnselen zijn: gastro-intestinale klachten (nausea, abdominale pijn, diarree), slaapstoornissen (slapeloosheid, levendige dromen, nachtmerries), algemene somatische klachten (zweten, lethargie, hoofdpijn), en affectieve symptomen (angst, prikkelbaarheid, “low mood”). Ontwenningsreacties komen vaker voor na abrupt stopzetten en een langere behandelingsduur.

Een ontwenningsreactie is te onderscheiden van het opnieuw optreden van de primaire stoornis waarvoor de antidepressiva genomen werden. Ze begint meestal abrupt binnen enkele dagen na het stopzetten van de behandeling en is van korte duur, hooguit drie weken. Een herval van de depressie daarentegen treedt meestal niet op in de eerste week na het stopzetten van de behandeling, symptomen bouwen zich geleidelijk op om chronisch te worden.

Patiënten moeten hierover geïnformeerd worden en moeten erop gewezen worden dat geen doses weggelaten worden en de behandeling niet abrupt mag stopgezet worden.

Ontwenningsverschijnselen worden in verband gebracht met verslaving *(Wolffers 2000).* Wanneer men last heeft van ontwenningsverschijnselen, duidt dit op lichamelijke afhankelijkheid en die maakt het moeilijk om met het gebruik van een middel te stoppen.
Charles Medawar van de consumentenorganisatie Social Audit stelt dat SSRI’s verslavend zijn (*International Journal of Risk and Safety in Medicine 1997 en Lancet 1998).* Deze consumentenorganisatie won in oktober 2002 een proces tegen de firma GSK, producent van paroxetine. De firma wordt beschuldigd van frauduleuze promotie daar ze het bestaan van een dervingsyndroom na gebruik van paroxetine ontkend of geminimaliseerd heeft. Anderen stellen daarentegen dat onttrekkingsverschijnselen op zichzelf nog niet op afhankelijkheid wijzen *(Haddad 1998).* Afhankelijkheid is volgens hen een syndroom, en de diagnose ervan vereist de aanwezigheid van verschillende andere kenmerken, zoals gewenning, onmogelijkheid om het gebruik onder controle te houden, en voortdurend gebruik ondanks schadelijke gevolgen.

Een Nederlandse studie *(van Broekhoven 2002)* probeert het mogelijk verslavend effect van antidepressiva te vergelijken met dat van benzodiazepines. De studie gebeurt bij ambulante psychiatrische patiënten en de uitkomstmeting gebeurt dmv. interviews. De auteurs besluiten dat in de beschreven populatie antidepressiva zeker verslavend kunnen zijn, maar duidelijk in een mindere mate dan benzodiazepines. Verder onderzoek naar de verschillende klassen van antidepressiva is nodig.

10.1. TCA’s *(Martindale)*

Plots afbreken van een behandeling met TCA’s na regelmatige toediening gedurende 8 weken of meer, kan ontwenningsverschijnselen uitlokken. De symptomen geassocieerd met ontwenning van TCA’s lijken afzonderlijke syndromen te vormen:

- een waaier van gastro-intestinale stoornissen: nausea, braken, diaree
- veralgemeende lichamelijke verschijnselen zoals malaise, rillingen, hoofdpijn, zweten,

- slaapstoornissen gekarakteriseerd door insomnia gevolgd door overvloedige en levendige dromen
- affectieve stoornissen: irriteerbaarheid, angst, agitatie

Bij sommige patiënten resulteerde ontwenning van TCA's ook in cardiale ritmestoornissen. Dervingsverschijnselen lijken meer veralgemeend en in ernstiger mate voor te komen bij kinderen.

Veel van de symptomen verbonden met het stoppen van TCA's kunnen uitgelokt worden door "cholinergic rebound" en kunnen geminimaliseerd worden door een geleidelijke dosisvermindering.

In die gevallen waar het onvermijdelijk is een TCA plots te stoppen, kunnen de dervingsverschijnselen behandeld worden met een geneesmiddel met antimuscarine werking.

Dervingssymptomen werden gerapporteerd bij pasgeborenen wiens moeder TCA's nam tijdens de zwangerschap.

10.2. SSRI's

Ontwenningsverschijnselen worden gerapporteerd voor SSRI's, vooral voor paroxetine. *(Martindale)*. Tot juli 1994 heeft het *UK Committee on Safety of Medicines (CSM)* 430 meldingen binnen gekregen van ontwenningsverschijnselen bij het stopzetten van paroxetine, o.a. duizeligheid, zweten, nausea, insomnia, tremor en verwardheid. In een retrospectieve studie is vastgesteld dat ontwenningsverschijnselen vaker optreden bij patiënten die een SSRI met een kort halfleven nemen (zoals paroxetine) dan bij patiënten die een SSRI met een lang halfleven nemen. Anderen *(Price 1996)* vonden daarentegen geen verschil tussen fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline voor het optreden van een ontwenningssyndroom op basis van meldingen uit databanken voor geneesmiddelenbewaking. De mediaan voor het optreden van symptomen na het stoppen van het antidepressivum bedraagt 2.1 dagen (bij 86% tussen 1 dag en 1 week). Zonder behandeling duren de symptomen gemiddeld 10.5 dagen (mediaan 8, minimum 1 en maximum 52 dagen).

Twee RCT's *(Rosenbaum 1999, Michelson 2000)* onderzochten het optreden van een dervingssyndroom bij stopzetting van een behandeling met een SSRI. Rosenbaum et al *(1998)* vervingen gedurende een week het antidepressivum (fluoxetine, sertraline of paroxetine) door placebo bij volwassenen die al tussen 4 en 24 weken werden behandeld en in remissie waren. In de groep die voorheen met fluoxetine werd behandeld, traden minder symptomen op, maar aangezien niet werd vergeleken met patiënten die hun behandeling voortzetten is interpretatie van deze resultaten moeilijk. In een tweede RCT *(Michelson 2000)* werden patiënten die meer dan 12 weken met fluoxetine behandeld werden, aselect verdeeld over een groep die gedurende 6 weken placebo kreeg en een groep die de behandeling voortzette. Na 6 weken kwamen duizeligheid, dysmennoree, rhinitis en slaperigheid vaker voor in de placebogroep. Het aantal patiënten dat na 6 weken meer dan één nieuwe of verslechterde bijwerking meldde, was niet verschillend.

De meest voorkomende ontwenningsverschijnselen van SSRI's zijn duizeligheid en lichthoofdigheid met sensorische gewaarwordingen zoals paresthesieën en een gevoel van verdoving *(Haddad 1998)*.

De meeste dervingsreacties zijn mild en van voorbijgaande aard, maar kunnen in sommige gevallen ernstig en van langere duur zijn en aanzienlijke morbiditeit veroorzaken: vallen, ataxie *(Haddad 2001).*

Hoofdstuk 11. Stoppen van een behandeling met antidepressiva

11.1. Algemeen *(Anoniem 1999)*

Zoals besproken in punt 4, kunnen in een behandeling met antidepressiva drie fasen onderscheiden worden:

- behandeling van de acute episode (meestal 6 tot 8 weken)
- de voortgezette behandeling (aansluitend op de behandeling van de acute fase, meestal 4 tot 6 maanden)
- de onderhoudsbehandeling (profylactische behandeling gedurende meerdere jaren)

Men kan zich afvragen wanneer behandeling mag of moet gestopt worden, en of er een risico bestaat op ontwenningsverschijnselen.

11.2. Wanneer de behandeling stoppen? *(Anoniem 1999)*

- Bij de voortgezette behandeling is het beter tenminste 4 maanden na het volledig verdwijnen van de symptomen te wachten vooraleer de behandeling te stoppen, om zo het risico op recidieven te verminderen.

- Bij de onderhoudsbehandeling is de beslissing om te stoppen moeilijker, vooral wanneer de patiënt reeds meerdere jaren goed gestabiliseerd is. De beslissing moet genomen worden in samenspraak met de patiënt. Aantal en ernst van voorafgaande depressieve episodes, succes van de behandeling in de voorgeschiedenis, risico op zelfmoord bij een nieuwe episode, en impact van de depressie op het leven van de patiënt en zijn omgeving: dit zijn alle factoren die in de beslissing tot stoppen kunnen meespelen.
Bij het stoppen van de onderhoudsbehandeling moet de patiënt van nabij gevolgd worden, om zich er van te verzekeren dat de behandeling niet meer noodzakelijk is.

In sommige gevallen kan het stoppen van de behandeling dwingend zijn. Bijvoorbeeld als ernstige ongewenste effecten optreden of ongewenste effecten die storend zijn op lange termijn: gewichtstoename met TCA's, seksuele stoornissen met SSRI's. Andere omstandigheden die tot stoppen van de behandeling dwingen zijn: zwangerschap, aanwezigheid van andere aandoeningen zoals hartinfarct of hartritmestoornissen, gelijktijdige behandeling met producten die kunnen interacties veroorzaken met de antidepressiva.

11.3. Het ontwenningssyndroom *(Haddad 2001)*

Samengevat:

- de meest typische symptomen van TCA derving: gasto-intestinale stoornissen, grieperig syndroom, vermoeidheid, angst en agitatie, nachtmerries en slaapstoornissen

- meest typisch voor SSRI derving: duizeligheid, nausea, lethargie en hoofdpijn
zeldzaam: hypomanie en extrapyramidale symptomen

- venlafaxine: hoofdpijn, duizeligheid, diarree. Ook epileptische toevallen werden gerapporteerd.

Tabel

- Evenwichtsstoornissen *
  - Ijlhoofdigheid / duizeligheid
  - Vertigo
  - Ataxie
- Sensoriële symptomen *
  - Paresthesie
  - Gevoelloosheid
  - Gevoel van elektrische schokken
- Algemeen lichamelijke klachten **
  - Lethargie
  - Hoofdpijn
  - Griep-achtige klachten
  - Anorexie
- Slaapstoornissen **
  - Slapeloosheid
  - Nachtmerries
  - Overdadig dromen
- Gastro-intestinale symptomen **
  - Nausea
  - Braken
  - Diarree
- Affectieve symptomen **
  - Irriteerbaarheid
  - Angst / agitatie
  - "low mood"

* typisch voor stoppen SSRI
** zowel bij stoppen van TCA als SSRI

Wanneer

De symptomen treden gewoonlijk binnen de eerste dagen na het stoppen van het geneesmiddel op. Meestal duren ze 1 tot 2 weken.
Omwille van de lange halfwaardetijd van fluoxetine (4 tot 6 dagen) en zijn actieve metaboliet norfluoxetine (4 tot 16 dagen), is het mogelijk dat na het stoppen van de behandeling dervingssymptomen pas laattijdig optreden en langer aanhouden.
Ontwenningsklachten zouden zelden optreden na behandelingen die korter dan 4 weken duurden.

Incidentie

Deze exact bepalen is moeilijk. De studies hanteren verschillende criteria en methodologie. Meerdere confounders zijn mogelijk. Volgens een review *(Haddad 2001)*, mag gesteld worden dat: bij plots stoppen na een matig lange behandelingsduur van de "nieuwere" antidepressiva (inbegrepen sertraline, paroxetine en venlafaxine) ongeveer 1 op 3 patiënten spontaan één of meer ontwenningssymptomen zal vermelden. In studies waar de patiënt systematisch naar dervingsklachten gevraagd wordt, zal de frequentie oplopen. Volgens één studie melden 2 op 3 patiënten een dervingssyndroom na stoppen van paroxetine en sertraline.
Afgaande op spontane meldingen in het Verenigd Koninkrijk via het "Yellow Card Scheme" zouden dervingsverschijnselen frequenter optreden bij het stoppen van paroxetine dan bij andere SSRI's.
De incidentie van dervingssyndromen bij SSRI is vergelijkbaar, of lager dan de gerapporteerde incidentie bij stoppen van TCA. In eerdere studies werd een frequentie van dervingsverschijnselen van 50% gemeld voor plots stoppen van imipramine en 30% voor geleidelijke afbouw van clomipramine.

Differentiaaldiagnose

De dervingssymptomen kunnen misleidend zijn. Het is belangrijk het onderscheid te maken tussen een ontwenningssyndroom en een recidief van depressie.
Een recidief zal zelden optreden in de eerste week na het stoppen, terwijl dervingsklachten meestal optreden in de eerste 3 dagen hierna. Ook zijn de meeste dervingsklachten van lichamelijke aard, dit in tegenstelling tot de depressie.
Het is belangrijk dit onderscheid te kunnen maken, zoniet kan dit leiden tot onnodig opnieuw instellen van de behandeling en te lange behandelingsduur.
Ook bij het overschakelen (wegens gebrek aan effect) van het ene antidepressivum op het andere, moet men rekening houden met dervingssymptomen. Ontwenningsklachten van het eerste antidepressivum zouden kunnen geïnterpreteerd worden als ongewenste effecten van het nieuwe medicament.
Bij de differentiaaldiagnose moet ook rekening gehouden worden met een eventueel serotoninesyndroom.

Onderscheid tussen kliniek van een dervingssyndroom, ongewenste effecten, depressieve symptomen (of opstoot) en het serotoninesyndroom.

	Derving	Ongewenste effecten	Depressie	Serotonine syndroom
Kliniek	Duizeligheid, nausea, angst, hoofdpijn	Asthenie, diarree, nausea, angst, duizeligheid, insomnia, nervositas, beven, slaperigheid	-Vnl. depressie en verlies van interesse. -Angst en slaapstoornissen mogelijk	Buikkrampen, diarree, beven, myoclonus, coma, tachycardie, verwardheid, hypo-of hypertensie, koorts, verwarring, zweten
Context	-plots stoppen of snelle dosisreductie SSRI -controleer of patiënt pillen oversloeg of dosis veranderde	-meestal in de eerste 2 weken van de behandeling -gaan meestal over bij verder zetten therapie -controleer interacties	-voortduren of verergeren van oorspronkelijk ziektebeeld -10-20% van de patiënten hervalt ondanks medicatie. Eventueel hogere dosis of ander medicament nodig.	-overdosering -medicamenteuze interactie (vnl. SSRI+MAOI, ook SSRI+TCA) -te kort medicatievrij interval bij wijzigen therapie -idiosyncrasie
Respons op verhogen dosis SSRI	Meestal verbetering	Meestal verslechtering	Geen acute verandering, behalve evt. ongewenste effecten	Verergering – kan gevaarlijk zijn
Respons op verlagen dosis SSRI	Meestal verslechtering	Meestal verbetering	Geen acute verbetering, of ontstaan van verergering met herval of dervingssyndroom	Meestal verbetering als stoppen SSRI en stoppen interacterende medicatie
Symptomen persisteren ondanks interventie	Advies psychiater	Advies psychiater	Advies psychiater	Spoedgeval, hospitalisatie indien mogelijk

Tiller JW. Medicinal mishaps: serotonin states. Australian Prescriber 1998;21(3):63

Praktische aanbevelingen *(Folia 1999)*

- Het stoppen van een behandeling met antidepressiva moet bij voorkeur progressief gebeuren.
- Hoewel daaromtrent geen gecontroleerde studies bestaan, wordt aanbevolen na een behandeling van 6 tot 8 maanden, de dosis geleidelijk te verminderen over een periode van tenminste 6 tot 8 weken.
- Na een behandeling korter dan 8 weken, lijkt verminderen van de dosis over een periode van 1 tot 2 weken voldoende.
- De patiënten moeten gewaarschuwd worden voor het risico op dervingssymptomen. Deze zijn vaak goedaardig en van korte duur.
- Als bij de symptomen ernstig zijn, kan het nodig zijn het antidepressivum terug in te stellen en dan geleidelijker af te bouwen.
- Sommige auteurs stellen voor een geneesmiddel met korte werkingsduur te vervangen door een geneesmiddel met lange werkingsduur, maar er zijn geen studies beschikbaar over deze aanpak.
- Zowel arts als patiënt moeten zich bij het stoppen van de behandeling bewust zijn van het risico op heroptreden van de depressie. Bij tekenen van herval of recidief moet de behandeling opnieuw opgestart worden in de dosis die voorheen effectief bleek te zijn.

DEEL 2. HET GEBRUIK VAN ANTIDEPRESSIVA

In dit deel wordt ingegaan op de persoon achter het middel: de gebruiker van antidepressiva. Over de toestand in eigen land zijn weinig gegevens beschikbaar: over gebruiks- en voorschrijfpatronen bestaat weinig systematisch onderzoek. De beschikbare data zijn gebaseerd op beperkte bevolkingsenquêtes en steekproeven.
Waar mogelijk worden buitenlandse gegevens gepubliceerd. Ook hier zijn de data veeleer fragmentarisch en beperkt. De buitenlandse cijfers kunnen niet automatisch geëxtrapoleerd worden naar België; zelfs binnen Europa kunnen merkbare verschillen genoteerd worden.

Hoofdstuk 1. Gebruik

1.1. Gebruikscijfers

België

- *Prevalentie van depressie*

In de BIGE briefing *(2001)* verschijnen volgende gegevens: in de ambulante sector merken we een belangrijke toename in het aantal patiëntencontacten voor depressieve toestanden met +32% tussen 1995 en 1999.
Uit de WIV-LP Gezondheidsenquête Belgie *(1997)* blijkt: de prevalentie van depressie bedraagt 3.9% bij mannen en 7.0% bij vrouwen.

Uit een studie uitgevoerd in de provincie Luik *(RIZIV 2000)* zou de prevalentie van majeure depressies (gemeten over het totale leven) 29% bedragen. De ziekte is recurrent en de gemiddelde leeftijd waarop ze begint, bedraagt rond de 40 jaar

- *Prevalentie van gebruik*

In 1995 wordt in de steden Aalst en Luik een enquête uitgevoerd bij zowat 5000 leden van Christelijke en Socialistische Mutualiteiten *(De Maeseneer 1996)*. Op het ogenblik van de enquête neemt 5.9% van de ondervraagde populatie een antidepressivum in.

Internationaal

Een onderzoek dat uitgevoerd werd in vier Europese landen (Frankrijk, UK, Duitsland, en Italië) tussen 1993 en 1997 geeft een prevalentie weer van 1% bij niet-geïnstitutionaliseerde volwassenen ouder dan 15 jaar. *(Ohayon 2002)* De auteurs merken op dat er geen significante variatie is tussen de landen onderling, maar geven geen cijfers. Tricyclische antidepressiva nemen 54.7% van alle producten in, SSRI's 30.6% en andere types antidepressiva 14.8%. Ruim 1 op vijf antidepressiva werden langer dan 5 jaar genomen. Wat betreft de indicatie voor het gebruik vermeldde 30.7% een depressie, 25.5% als slaapmiddel, 24.5% om angst te reduceren, en 13.4% zowel om de slaap te bevorderen als angst en depressie te verminderen. Bijna 1 op drie gebruikers (31.7%) nam een lagere dosis dan de aanbevolen therapeutische dosis.

<u>Nederland</u>
In 1992 werden volgende cijfers geregistreerd *(Herings 1992)*: 0.9% van de Nederlandse bevolking zou dagelijks een antidepressivum hebben ingenomen.

Recent werd een onderzoek gepubliceerd *(Schirm 2001)*, naar het gebruik van psychotrope medicatie bij kinderen en jongeren van 0-19 jaar. Het blijkt dat in de periode 1995-1999 4.4/1000 van de kinderen antidepressiva innam. Verdere informatie over deze gebruikers geeft de studie niet.

<u>Duitsland</u>
In een recent gepubliceerd onderzoek *(Riedel-Heller 2001)* wordt het gebruik van antidepressiva bij een bejaarde populatie onderzocht. Het gebruikte cijfermateriaal dateert van 1997. Alle patiënten zijn 75 jaar en ouder. De ene groep woont in de gemeenschap, de andere groep verblijft in een instelling (bejaardenhome of RVT). Zowel het gebruik van synthetische antidepressiva als van plantenpreparaten op basis van Hypericum, worden onderzocht. Van de bejaarden die in de gemeenschap wonen, neemt 2.2% een synthetisch antidepressivum en 4.2% een plantaardig preparaat. Voor mensen die in instellingen verblijven bedragen deze percentages respectievelijk 3.6% en 2.8%. Vrouwen vertonen een hoger gebruik van beide soorten antidepressiva dan mannen. In de instellingen worden als synthetisch antidepressivum enkel TCA's gebruikt. In de gemeenschap is 2/3 van de voorgeschreven synthetische antidepressiva een TCA.

<u>Frankrijk</u>
In 1992 verschijnen de resultaten *(Pariente 1992)* van een bevolkingsonderzoek dat uitgevoerd werd in 1987-1988, bij 1787 Franse gezinnen. Van de ondervraagden verklaart 0.9% van de mannen en 2.5% van de vrouwen in de afgelopen week een antidepressivum te hebben ingenomen.

Rouillon et al *(1996)* publiceren de resultaten van een bevolkingsonderzoek dat uitgevoerd werd tussen 1994 en 1995. De auteurs meten een gebruiksprevalentie van 2.75% voor de 8 belangrijkste antidepressiva in Frankrijk.

<u>Italië</u>
In een onderzoek dat in de periode 1992-1993 uitgevoerd werd naar gebruik van benzodiazepines *(Magrini 1996)*, worden ook cijfers voor gebruik van antidepressiva vermeld. De resultaten zijn gebaseerd op een onderzoek bij 2803 patiënten uit huisartspraktijken. Het percentage gebruikers van antidepressiva bedraagt 1.0% bij de mannen, 3.1 % bij de vrouwen. Dit geeft een algemeen percentage van 2.1%.

<u>Europa algemeen</u>
Het verbruik van antidepressiva schommelt tussen 14.6 eenheden per 1000 inwoners in Frankrijk en 50.8 in Nederland *(Rouillon 1996)*.

<u>USA</u>
In 1994 verschijnt een artikel *(Wells 1994)*, gebaseerd op cijfers van 1986 omtrent het gebruik van medicatie bij 634 depressieve patiënten. Twaalf procent van de patiënten gebruikt enkel antidepressiva, 19% neemt anxiolytica in en 11% gebruikt beide soorten medicatie.

1.2. Evolutie van het gebruik

België

Geen enquêtegegevens beschikbaar.

Internationaal

Europa algemeen
Het verbruik van antidepressiva schommelt tussen 14.6 eenheden per 1000 inwoners in Frankrijk en 50.8 in Nederland. De stijging van het verbruik (1982-1989) is zwak (8 tot 13%) in sommige landen (Verenigd Koninkrijk, België, Nederland), middelmatig (30 tot 40%) in andere staten (Finland, Frankrijk, Italië) en sterk in de Verenigde Staten (62.8%) *(Rouillon 1996)*.

USA
In 1995 verschijnt een onderzoek *(Hume et al 1995)* naar gebruik en karakteristieken van gebruikers in de periode 1981-1993 in New England (USA).
Het gebruik van antidepressiva in de algemene populatie neemt toe van 7.8 per 1000 in 1981 tot 31.4 per duizend in 1993. De toename gebeurt voornamelijk bij vrouwen en in de groep tussen 40 en 59 jaar.

Een groot epidemiologisch onderzoek werd uitgevoerd in Canada tussen 1993 en 1997 *(Mamdani 2000)*. Meer dan 1.4 miljoen bejaarden werden geïncludeerd. Het aantal bejaarde gebruikers van antidepressiva steeg van 9.3% in 1993 tot 11.5% in 1997, dus een stijging van 25%.

1.3. Determinanten van het gebruik: karakteristieken van de gebruiker

België

In 1995 wordt in de steden Aalst en Luik een enquête uitgevoerd bij zowat 5000 leden van Christelijke en Socialistische Mutualiteiten *(De Maeseneer 1996)*.

- In elke leeftijdsgroep is het aantal gebruikers van antidepressiva groter in Wallonië dan in Vlaanderen.

- In elke leeftijdsgroep is het aantal vrouwen dat antidepressiva inneemt, groter dan het aantal mannen (2 tot 3 maal zo hoog).

Internationaal

Nederland
In 1998 verschijnt een analyse *(Quick 1998)* van depressiegerelateerde gegevens uit Medi Plus,een medische database. De onderzoekspopulatie bestaat uit 998 patiënten. De populatiegegevens die we hieruit kunnen distilleren zijn:

- Het percentage vrouwen dat antidepressiva neemt ligt hoger dan het percentage mannen.
- De meeste patiënten die antidepressiva nemen zijn jonger dan 60 jaar.
- De patiënten die een SSRI krijgen, zijn significant jonger dan diegenen die een TCA krijgen (48.6 jaar versus 54.1 jaar, $p<0.01$).
- Bijna de helft van de patiënten in de onderzoekspopulatie had geen diagnose “depressie” in samenhang met het voorschrijven van een antidepressivum. Het percentage diagnoses “depressie” in de SSRI-groep was significant hoger dan in de TCA-groep: 58 versus 30. De diagnose “niet-specifieke symptomen” was minder vaak aanwezig in de SSRI-groep (18%) dan in de TCA-groep (26%).

In 1995 verschijnt een onderzoek *(Egberts 1995)* naar de incidentie van het starten van een behandeling met antidepressiva bij een populatie ouder dan 55 jaar (de Rotterdam Studie

Groep); en de eventuele associatie met chronische ziektes. De algemene jaarlijkse incidentie bedraagt 1.3%. De incidentie is ongeveer twee maal hoger bij vrouwen dan bij mannen, en ze is ook hoger bij personen ouder dan 70 jaar vergeleken met personen<70 jaar. Na uitsluiten van confounders blijken enkel de aanwezigheid van artrose en een voorgeschiedenis van CVA voorspellende factoren te zijn voor het instellen van een antidepressieve behandeling. 65% van de voorschriften betreft TCA's. Slechts 23% zou juist gedoseerd zijn. Onderdosering treedt vaker op bij TCA dan bij SSRI.

Europa algemeen

Uit een internationaal onderzoek gevoerd over 15 steden wereldwijd *(Goldberg 2000)*, vallen volgende populatiegegevens af te leiden: De populatie die antidepressiva neemt is rond de 40 jaar, ongeveer 20% is mannelijk en ongeveer de helft is gehuwd.

USA

In 1994 verschijnt een artikel *(Wells 1994)*, gebaseerd op cijfers van 1986 omtrent het gebruik van medicatie bij 634 depressieve patiënten. Het gebruik van antidepressiva komt meer voor bij patiënten met een hogere graad van psychisch ziek zijn, bij stijgende leeftijd en een hogere scholingsgraad. Blanke Amerikanen slikken significant méér antidepressiva dan Afro-Amerikanen, en dit verband blijft bewaard na uitsluiting van verschillen in socio-economische factoren.

Om het gebruik van antidepressiva bij bejaarden in kaart te brengen werd in 1994 in de USA een epidemiologisch onderzoek uitgevoerd *(Brown 1995)*. Het onderzoek werd gespreid over 4 verschillende staten en omvatte 13.074 bejaarden. Het voorgeschreven antidepressivum was is >90% een TCA. De auteurs kwamen tot de volgende conclusies: antidepressiva worden vaker voorgeschreven bij:

- vrouwen en blanken in tegenstelling tot Afro-Amerikanen →*demografische variabelen.*
- mensen die hun eigen gezondheidstoestand als slecht inschatten, polyfarmacie, belemmeringen in activiteiten van het dagelijkse leven en een voorgeschiedenis van CVA → *gezondheids-gerelateerde variabelen.*
- een groter aantal contacten met dokters in het afgelopen jaar → *variabelen in het gebruik van gezondheidszorg.*

In 1995 verschijnt een onderzoek *(Hume 1995)* naar gebruik en karakteristieken van gebruikers in de periode 1981-1993 in New England (USA).

Bij gebruikers van antidepressiva vindt men méér vrouwen, iets oudere personen en meer werklozen dan bij de niet-gebruikers. Ook vindt men bij de gebruikers een grotere comorbiditeit (hart-long- en schildklierlijden, hypertensie) en polymedicatie (NSAID, hormonen, benzodiazepines, neuroleptica).

Een groot epidemiologisch onderzoek werd uitgevoerd in Canada tussen 1993 en 1997 *(Mamdani 2000)*. De populatie wordt weinig omschreven. Wel kunnen we vaststellen dat 70% van de gebruikers van het vrouwelijk geslacht is (hoewel de vrouwen slechts 58% van de totale onderzochte populatie uitmaken). De gemiddelde leeftijd van de gebruiker bedraagt ongeveer 75 jaar.

Hoofdstuk 2. Verkoopsgegevens

België

1. Evolutie aantal voorgeschreven DDD's in de open officina (x 1 miljoen)*(RIZIV 2000)*

	1996	**1997**	**1998**
Tricyclische en analogen (1° generatie)			
Imipramine afgeleiden	4,57	4,37	3,86
Andere tricyclische	8,29	8,71	8,74
Niet tricyclische	6,99	7,06	6,71
Tricyclische en analogen (2° generatie)			
Tweede generatie	15,16	17,01	23,83
SSRI's	59,80	68,44	73,89
Niet reversibele MAO-remmers	0,33	0,33	0,21
Lithiumzouten	5,29	5,82	5,94
Reversibele MAO-remmers	2,51	3,02	2,70
TOTAAL	**102,96**	**114,77**	**125,88**

2. Evolutie aantal verkochte verpakkingen antidepressiva

	1986	1990	1994	1995	1999
Totaal antidepressiva	1.830.000	2.370.000	3.750.000	4.277.000	5.334.000
Prozac®			948.300	1.209.500	617.900

Internationaal

Frankrijk

Het aantal verkochte eenheden antidepressiva is met 38% gestegen tussen 1991 en 1996 *(Guelfi 1998)*.

Vergelijking Australië en andere landen

McManus et al *(2000)* vergelijken verkoopscijfers (ambulant+hospitaalmilieu) in Australië met 7 geïndustrialiseerde landen voor de periode 1993-1998. In 1998 zijn de verkoopscijfers van antidepressiva in Australië (34.2 DDDs/personen per dag) gelijk aan die van de USA (34.2 DDDs/1000 personen per dag), lager dan die in Zweden (37.1 DDDs/1000 personen per dag) en Frankrijk (36 DDDs/1000 personen per dag) en hoger dan in Cananda (30.8 DDDs/1000 personen per dag) en het Verenigd Koninkrijk (30.4 DDDs/1000 personen per dag). Duitsland en Italië hadden beduidend lagere gebruiksniveaus (respectievelijk 12 en 9.9 DDDs/1000 personen per dag).

Evolutie

McManus et al *(2000)* een overzicht van het gebruik van antidepressiva in Australië in de periode 1990-1998. De gegevens hebben betrekking op de door apotheken afgeleverde antidepressiva op voorschrift. In 1990 bedraagt het aantal 12.4 DDDs/1000 personen per dag. In 1998 is dit gestegen tot 35.7 DDDs/1000 personen per dag. Maw. het aantal afgeleverde antidepressiva is in deze periode gestegen met een factor x 3. De SSRI's nemen een groot deel van deze stijging voor hun rekening. De populatie bestaat voor een groot deel uit vrouwen (58.7%), onafhankelijk van het soort voorgeschreven medicatie. De grootste groep die TCA's inneemt is 45-64 jaar (38%). De populatie die een SSRI voorgeschreven krijgt is meestal jonger, de groep 25-44 jaar

maakt er 43% van uit. De voorgeschreven dosis TCA is meestal lager dan de WHO DDD; voor SSRI's ligt de voorgeschreven dosis meestal dicht bij de WHO DDD.

Deel 3. Het gebruik van antidepressiva en de omgeving

Hoofdstuk 1. Rol van de voorschrijver

In het toenemend gebruik van antidepressiva in het Westen, de USA en Oceanië is de rol van de voorschrijver van groot belang, daar deze farmaca enkel op voorschrift verkrijgbaar zijn.
Hoewel steeds meer antidepressiva voorgeschreven worden voor niet-psychiatrische diagnosen (symptomatische behandeling van pijn, slapeloosheid, …), is het voorschrijven van antidepressiva grotendeels verbonden aan het stellen van de diagnose van depressie.
Zowel op gebied van diagnostiek als van behandeling bestaan nogal wat professionele meningsverschillen. Voor een groot deel zijn deze terug te brengen tot de tegenstelling specialistische psychiatrische visie versus huisartsenvisie. De studies in de algemene medische literatuur en de beschikbare guidelines zijn grotendeels van specialistische strekking. In de huisartspraktijk worden deze aanbevelingen blijkbaar niet altijd gevolgd.
Industrie en specialisten spreken over onderdiagnostiek en onderbehandeling. De huisarts, die een meer dynamische visie hanteert, staat hier vaak anders tegenover.

1.1. Literatuurgegevens

België
DEPRES studie
Deze studie (Lepine 1997), uitgevoerd in 1995, was de eerste grote pan-Europese overzichtsstudie omtrent het voorkomen van depressie in de gemeenschap. Ongeveer 80.000 volwassenen in 6 landen werden gescreend. Over 6 maanden wordt een prevalentie van 17% gemeten. Die gemeten 17% bestaat uit: 6.9% major depression, 1.8% minor depression en 8.3% gedeprimeerden zonder wezenlijke functionele handicap.
Van de depressieve personen, zocht 43% geen hulp voor hun klachten. Wie wel hulp zocht, deed dat meestal bij de huisarts. Wie depressief is raadpleegt 3x zoveel de huisarts als wie niet depressief is. Wie hulp zocht, kreeg in 69% van de gevallen geen enkele behandeling. Indien wel een behandeling werd ingesteld, kreeg slechts 25% van deze patiënten antidepressieve medicatie.
Belgische artsen schrijven bij 20% van hun ernstig depressieve patiënten een antidepressivum voor, in Nederland is dat 9%.
In België maken TCA's 25% uit van de voorgeschreven antidepressiva, in Nederland minder dan 20%. In Duitsland en Groot-Brittannië bedraagt het aandeel van de TCA's zowat 50%.
Wat betreft SSRI's: in het Verenigd Koninkrijk maken ze bijna 40% van de voorschriften uit, in Duitsland nog geen 10%, in Nederland zowat 35%, in België 35%.

Nederland
Herings *(1992)* registreerde volgende cijfers: 2.2% van de inwoners kregen minstens één voorschrift voor antidepressiva.

Bij een overzicht in tien huisartspraktijken *(Brueren 1995)* is nagegaan hoeveel patiënten gedurende 6 maanden werden ingesteld op een antidepressivum en wat hun score was op de SDS (Selfrating Depression Scale). Het gemiddelde aantal nieuwe voorschriften per huisarts per jaar bedroeg 6/1000 patiënten per jaar. Van de patiënten die volgens de huisarts een depressie hadden, had 83% een SDS-score overeenkomend met een matige tot ernstige depressie. De huisartsen gaven als indicatie voor hun voorschrift: voor het overgrote deel depressie; minder: angststoornis; en ook een deel voor vage, meestal chronische

klachten zoals vermoeidheid, slapeloosheid en hoofdpijn. In 94% van de gevallen kreeg de patiënt een SSRI voorgeschreven.

Een retrospectieve studie *(Gregor 1998)* uitgevoerd in 1994 -1995 bij 2554 patiënten van een Nederlandse mutualiteit, namelijk het ZAO, leidt tot de volgende conclusies:
- de meerderheid van de patiënten krijgt een behandeling korter dan 4 maanden;
- de gemiddelde aanvangsdoses zijn beneden het aanbevolen therapeutische minimum;
- de incidentie van gelijktijdig gebruik van antidepressiva en anxiolytica/sedativa gedurende 2-60 dagen na het starten van de behandeling was 18.2%.

Bijna de helft van de patiënten in de onderzoekspopulatie had geen diagnose "depressie" in samenhang met het voorschrijven van een antidepressivum. Het percentage diagnoses "depressie" in de SSRI-groep was significant hoger dan in de TCA-groep: 58 versus 30. De diagnose "niet-specifieke symptomen" was minder vaak aanwezig in de SSRI-groep (18%) dan in de TCA-groep (26%) *(Quick 1998)*.

Een retrospectieve analyse *(Veeninga 1999)* van de voorschriften bij 41 Nederlandse huisartsen in 1996, levert de volgende besluiten op:
- er worden ongeveer evenveel patiënten behandeld met TCA als met SSRI;
- bij SSRI wordt meestal de minimaal effectieve dosering voorgeschreven; bij TCA gebeurt dit in nog geen 30% van de gevallen;
- oudere patiënten krijgen vaker TCA voorgeschreven, jongere SSRI;
- een behandeling met TCA wordt niet vaker gestaakt na het eerste recept dan een behandeling met SSRI.

In 2001 wordt een overzichtsonderzoek gepubliceerd *(van Marwijck 2001)* naar evoluties in diagnostiek en voorschrijfgedrag bij Nederlandse huisartsen over de periode 1993-1998. Het aantal eerste consultaties voor depressie neemt in deze periode toe met 63%. Het aantal medicatievoorschriften voor depressie neemt toe met 278%. In 1993 leidde het eerste contact met de huisarts nog in 62% van de gevallen tot een voorschrift. In 1998 is dit zo in 73% van de gevallen. In 1993 werden 46% SSRI en 43% TCA voorgeschreven. In 1998 bedraagt dit aandeel 69% voor de SSRI's en 17% voor de TCA's.
De enige omschrijving van de populatie is: 61% van de diagnoses wordt gesteld bij patiënten tussen 30 en 60 jaar.

<u>Frankrijk</u>
La Revue Prescrire publiceert een samenvatting van een Frans overzicht *(April 1999)*, uitgevoerd in 1998 door het Observatoire national français des prescriptions et de consommations des médicaments.
In 1997 nemen de antidepressiva qua kostprijs 51% van de Franse markt van psychotrope middelen in, dwz. een stijging van 97% in zes jaar. De auteurs proberen dit fenomeen te verklaren.
Om te beginnen zijn er weinig, en zeker weinig betrouwbare epidemiologische gegevens over depressie en behandeling. Studies uitgevoerd in een stedelijk milieu tonen een prevalentie van 5% aan. De stijging in het gebruik zou voornamelijk te verklaren vallen door het voorschrijven van antidepressiva buiten de indicatie "depressie". Ongeveer 20% zou gebruikt worden in afwezigheid van een psychiatrische diagnose en 10% voor een psychiatrische diagnose, andere dan depressie. In Frankrijk worden de helft van de voorschriften voor antidepressiva begeleid door een behandeling met anxiolytica.
In Frankrijk zou wie depressief is in 93% van de gevallen behandeld worden met antidepressiva. Voor het Verenigd Koninkrijk bedraagt dit percentage 86%, voor Duitsland

62%. Zowel in Frankrijk als in de UK nemen de SSRI's een steile vlucht, in Duitsland krijgen imipramines en phytotherapie de voorkeur.

Rouillon et al *(1996)* publiceren de resultaten van een bevolkingsonderzoek dat uitgevoerd werd tussen 1994 en 1995. De auteurs meten een gebruiksprevalentie van 2.75% voor de 8 belangrijkste antidepressiva in Frankrijk. Karakteristieken van gebruik en gebruiker:

- Prozac is koploper
- In meer dan de helft van de gevallen wordt de medicatie ingenomen reeds gedurende een jaar of meer, op continue of discontinue wijze.
- In 60% van de gevallen worden ze voorgeschreven door de huisarts, in 30% door de psychiater. Psychiaters schrijven meer TCA's voor, huisartsen méér SSRI.
- Reden van het voorschrift: in 78% van de gevallen een psychiatrische diagnose: depressie 61%, veralgemeende angst 42%, geen complete psychiatrische diagnose 22%. Dus ongeveer 1/5 personen neemt enkel antidepressiva voor symptomen, niet voor een omschreven psychiatrische diagnose.
- In 65% van de gevallen wordt de antidepressieve behandeling geassocieerd aan behandeling met andere psychotrope middelen.
- De duur van het gebruik is langer bij TCA dan bij SSRI en langer bij voorschrijven door psychiater dan door huisarts
- De gebruiker van TCA is gemiddeld ouder dan die van SSRI.
- TCA's worden vaker ondergedoseerd dan SSRI, en huisartsen doen meer aan onderdosering van psychiaters.

<u>Italië</u>

Uit een onderzoek *(Arpina 1995)* dat in de periode 1990-1992 uitgevoerd werd bij 8743 inwoners van de stad Rome, komen volgende cijfers: 5.4% van de bevolking ontving minstens één voorschrift voor antidepressiva tijdens de studieperiode. De vrouw / man ratio bedraagt 2/1. Bij beide geslachten neemt de prevalentie van het antidepressivum voorschrift toe met de leeftijd. Het vaakst wordt fluoxetine voorgeschreven.

<u>Denemarken</u>

Een bevolkingsonderzoek *(Rosholm 2001)* werd uitgevoerd over de periode 1992-1997. Het aantal voorschriften voor antidepressiva, berekend als de prevalentie over één jaar, steeg van 2.1% in 1992 tot 4.1% in 1997. De prevalentie stijgt met de leeftijd tot 16.5% voor patiënten van 90 jaar en ouder. Het vaakst werd citalopram (een SSRI) voorgeschreven. De mediane duur van de behandeling bedroeg 196 dagen voor TCA en 120 dagen voor SSRI ($p<0.0001$). De duur van de behandeling stijgt met de leeftijd.

In een recent verschenen studie *(Sorensen 2001)* wordt onderzoek gedaan naar voorschrijfpatronen voor psychotrope medicatie, waaronder antidepressiva, in Deense rusthuizen. Vierentwintig procent van de rusthuisbewoners krijgt antidepressiva. Bij toenemende leeftijd en bij mannen worden minder antidepressiva voorgeschreven.

<u>Australië</u>

McManus et al *(2000)* publiceren een overzicht van het gebruik van antidepressiva in Australië in de periode 1990-1998. De gegevens hebben betrekking op de door apotheken afgeleverde antidepressiva op voorschrift.

De populatie bestaat voor een groot deel uit vrouwen (58.7%), onafhankelijk van het soort voorgeschreven medicatie. De grootste groep die TCA's inneemt is 45-64 jaar (38%). De populatie die een SSRI voorgeschreven krijgt is meestal jonger, de groep 25-44 jaar maakt

er 43% van uit. De voorgeschreven dosis TCA is meestal lager dan de WHO DDD; voor SSRI's ligt de voorgeschreven dosis meestal dicht bij de WHO DDD.

Frankrijk, UK, Duitsland en Italië
Uit een grootschalig onderzoek in de landen Frankrijk, UK, Duitsland en Italië is gebleken dat antidepressiva in meer dan de helft van de gevallen (55.8%) door de huisarts voorgeschreven wordt, en in 15.4% van de gevallen door een psychiater. *(Ohayon 2002)*

- Het grootste deel van de antidepressiva wordt voorgeschreven door huisartsen. Oudere mensen hebben meer kans om TCA's te krijgen, jongere mensen krijgen vaker SSRI's voorgeschreven.
- Associatie aan andere psychotrope middelen (benzodiazepines): er zijn grote Europese verschillen.
- Antidepressiva worden vaak voorgeschreven voor psychiatrische diagnosen andere dan depressie (vb angst, OCS) maar ook aan patiënten waarbij geen psychiatrische diagnose kan gesteld worden. Hier worden antidepressiva gebruikt ter verlichting van symptomen bijvoorbeeld slaapstoornissen, pijn...

1.2. Perspectief van de huisarts

Volgens Ruijs *(1999)* beperken gestandardiseerde psychiatrische diagnosen (zoals DSM-IV) zich tot één meetmoment en gaan voorbij aan het procesmatige karakter van de diagnostiek in de eerste lijn. Het stellen van de diagnose voltrekt zich in de loop van een aantal consulten.
Bovendien zouden voornamelijk de zogenaamde "lichte" depressies gemist worden, die vaak zelflimiterend zijn.
Een literatuurstudie naar de factoren die een rol spelen in de diagnostiek van depressie in de eerste lijn, levert weinig concrete gegevens op. Voor artsgebonden factoren werden geen invloeden aangetoond. Voor patiëntgebonden factoren waren er aanwijzingen dat ernstiger depressies vaker gediagnosticeerd werden en dat somatische presentatie en ernstiger somatische nevendiagnosen de diagnostiek bemoeilijkten *(Ruijs 1999).*

Volgens Terluin et al *(1995)* dient de diagnose "ernstige depressie" enkel gesteld worden bij patiënten met een depressieve symptomatologie die qua ernst en aard overeenkomt met de depressieve syndromen die in een psychiatrische setting worden gezien. De diagnostiek beperken tot het optellen van symptomen, zou in de huisartspraktijk veel fout-positieve diagnosen van depressie opleveren.
De auteurs waarschuwen er bovendien voor de diagnose "milde depressie" beter niet te gebruiken. Beter wordt in dit geval een symptoomdiagnose of een probleemdiagnose gebruikt. De inburgering van de diagnose "milde depressie" zou kunnen leiden tot medicalisering van normale levensproblematiek.

Volgens Heyrman *(Consensusconferentie Antidepressiva, RIZIV 2000)* is depressie in de klinische praktijk veel minder frequent dan epidemiologisch onderzoek doet uitschijnen. Het Amsterdams transitieproject meet de prevalentie van depressieve aandoeningen in huisartspraktijken als 2.2% van de consulterende bevolking. Dit in tegenstelling tot studies met gevalideerde vragenlijsten die bij de consulterende bevolking een prevalentie van 5% tot 30% meten naargelang de studie. Het gaat hier dus om enorme verschillen, die op verschillende manieren kunnen verklaard worden.
Vaak wordt huisartsen verweten dat ze depressie onderdiagnosticeren. Volgens de auteur is dit op zijn minst onvoldoende bewezen. Bovendien is depressief gedrag in veel gevallen

mogelijks een gebruikelijk reactiepatroon van een aantal mensen op belastende situaties in het leven.
De auteur maant dan ook aan in diagnose en behandeling een “dynamisch” denkpatroon te hanteren in plaats van het statisch nosologisch denken, zoals gebaseerd op DSM en andere diagnostische methodes. De behandeling van de depressie zou er dan voornamelijk moeten op gericht zijn de patiënt opnieuw weerbaar te maken en de depressie te overstijgen. Zonodig kan tijdelijk antidepressieve medicatie een goede hulp zijn

Hoofdstuk 2. Rol van paramedici

In een recent verschenen studie *(Sorensen 2001)* wordt onderzoek gedaan naar voorschrijfpatronen voor psychotrope medicatie, waaronder antidepressiva in Deense rusthuizen. Eveneens wordt onderzocht welke factoren een invloed kunnen hebben op dit voorschrijfgedrag. Na multivariaatanalyse blijkt dat de beoordeling door het personeel van de mentale gezondheidstoestand van de patiënt het voorschrijven van psychotrope middelen bepaalt; en dit onafhankelijk van een feitelijke psychiatrische diagnose. De feitelijke psychiatrische diagnose is geen belangrijke determinant in het voorschrijven van psychotrope medicatie. Met andere woorden: de perceptie vanwege het personeel van de psychische toestand van de patiënt heeft een grotere invloed dan gestandaardiseerde klinische criteria. Depressieve symptomen zouden vaak miskend worden als zijnde het begin van dementie.

Hoofdstuk 3. Antidepressiva en verkeer

3.1. Rijden onder invloed: wettelijke bepalingen

Met betrekking tot het rijden onder invloed van alcohol en illegale drugs, is de Belgische wegcode heel duidelijk. Artikel 37bis en 61 bis formuleren de bepalingen hieromtrent.

- Artikel 37bis paragraaf 1:
  Met gevangenisstraf van 15 dagen tot 6 maanden, en met geldboete van 200 frank tot 100 frank of met een van die straffen alleen wordt gestraft:
  Hij die op een openbare plaats een voertuig of een rijdier bestuurt, of een bestuurder begeleidt met het oog op de scholing wanneer de analyse bedoeld in artikel 63, paragraaf 1, 3° (gaat over de bloedproef met het oog op het bepalen van het gehalte van andere stoffen dan alcohol die de rijvaardigheid beïnvloeden), de aanwezigheid in het organisme aantoont van minstens één van volgende stoffen, die de rijvaardigheid beïnvloeden:
  - THC (tetrahydrocannabinol= actieve bestanddeel van cannabis)
  - amfetamine
  - MDMA (= XTC)
  - MDEA (=EVA)
  - MDMB
  - morfine
  - cocaine of benzoylecgonine

- De bevoegde ambtenaren kunnen sinds 8 juni 1999 dan ook overgaan tot het bepalen van het gehalte van bovenstaande stoffen in het bloed (artikel 61bis).

Indien een persoon rijdt onder invloed van andere psychotrope stoffen, kan artikel 35 van de wet betreffende het rijden in staat van dronkenschap of soortgelijke staat ingevolge gebruik van drugs of medicijnen van toepassing zijn. De wetgever heeft in dit geval geen precieze procedure voorzien die moet worden gevolgd om rijden in een “aan dronkenschap soortgelijke staat” te bewijzen. Mogelijkheden zijn: de bloedproef (op vrijwillige basis), vaststellingen door de verbalisanten over het gedrag of de verklaringen van de bestuurder, onderzoek door een arts, … Het parket zal tot vervolging overgaan als het de bewijslast voldoende acht om een inbreuk tegen artikel 35 vast te stellen.

3.2. Geschiktheid voor het besturen van een motorvoertuig: wettelijke bepalingen

Hier geldt bijlage 6 van het KB van 23 maart 1998, dat betrekking heeft op het rijbewijs, de minimumnormen en attesten inzake de lichamelijke en geestelijke geschiktheid voor het besturen van een motorvoertuig. Punt IV.1 gaat over de psychotrope stoffen en geneesmiddelen en preciseert:

Psychotrope stoffen en geneesmiddelen:

1.1. De geneesheer bepaalt de rijgeschiktheid en geldigheidsduur ervan.
1.2. De kandidaat die aan psychotrope stoffen verslaafd is of die stoffen overmatig gebruikt zonder daaraan verslaafd te zijn, is niet rijgeschikt.
1.3. De kandidaat die regelmatig, in welke vorm dan ook, psychotrope stoffen gebruikt die een nadelige invloed op de rijgeschiktheid kunnen hebben of die dusdanige

hoeveelheden gebruikt dat het rijgedrag daardoor ongunstig wordt beïnvloed, is niet rijgeschikt.
Hetzelfde geldt bij gebruik van alle andere geneesmiddelen of geneesmiddelencombinaties die de waarneming, de stemming, de aandacht, de psychomotoriek en het oordeelsvermogen ongunstig beïnvloeden.

1.4. De geneesheer gaat bij het voorschrijven van geneesmiddelen na welke de invloed is op het rijgedrag van elk geneesmiddel afzonderlijk, in combinatie met andere geneesmiddelen of in combinatie met alcohol. De geneesheer licht zijn patiënt in over de mogelijke gevolgen voor het rijgedrag.

1.5. De kandidaat die aan psychotrope stoffen verslaafd is geweest of er overmatig gebruik van heeft gemaakt, kan evenwel na een periode van bewezen onthouding van minstens zes maanden rijgeschikt worden verklaard. De geldigheidsduur van de rijgeschiktheid is beperkt tot maximaal drie jaar.

3.3. Aanbevelingen van het B.I.V.V. (Belgisch Instituut Voor Verkeersveiligheid)

In april 1999 geeft het BIVV een folder uit "invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid". Deze folder, die een beknopte samenvatting is van een uitgebreid literatuuronderzoek, werd opgesteld door het BLT (Toxicological Society of Belgium) en verstuurd naar artsen, apothekers en andere gezondheidswerkers.

De auteurs gaan uit van volgende vaststellingen: in België zijn er jaarlijks ongeveer 50.000 letselongevallen met ongeveer 1.400 verkeersdoden, 13.000 ernstig gewonden en 58.000 lichtgewonden. Het is bekend dat in een groot aantal van de ongevallen alcohol een rol speelt, terwijl over de invloed van sommige geneesmiddelen op de rijvaardigheid niet zoveel geweten is. Men schat bijvoorbeeld dat 10% van de gewonden of overledenen onder invloed was van een psychotrope stof die een rol kan spelen in het verkeersongeval.
In België heeft de BTTS-studie *(Belgian Toxicology and Trauma Study)* op 2053 bestuurders, opgenomen in het ziekenhuis ten gevolge van een verkeersongeval, de aanwezigheid aangetoond van benzodiazepines, barbituraten, anorexigene amfetamines en opiaten bij respectievelijk 8.5%, 1.3%, 1% en 5.5% van de bestuurders.

Het meten van de effecten geïnduceerd door geneesmiddelen is gebaseerd op resultaten van verschillende onderzoeken en studies.

1. Testen gebruikt voor het evalueren van effecten geïnduceerd door farmaca
   - 1.1. Evaluatie door psychotechnische en fysiologische testen uitgevoerd in het laboratorium
     Hierbij worden verschillende parameters onderzocht zoals aandacht, reactietijden, gezicht en gehoor…
   - 1.2. Rijtesten op simulator
   - 1.3. "Reële" rijtesten: op de weg of parcours
2. Evaluatie van de risico's d.m.v. epidemiologische studies

De auteurs delen de geneesmiddelen in verschillende categorieën in, naargelang hun potentiële invloed op de rijvaardigheid. De classificatie is gebaseerd op literatuurgegegevens en steunt op het voorgestelde systeem van Wolschrijn (Instituut voor Geneesmiddelen, Veiligheid en Gedrag – Universiteit van Limburg Maastricht).

CATEGORIE I

Categorie I : geneesmiddelen waarvan een negatieve invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk is

Categorie I*: geneesmiddelen waarvan wordt aangenomen dat ze veilig zijn enkel op grond van hun farmacologisch profiel

Het is altijd aan te raden er de patiënt op te wijzen dat nevenwerkingen steeds mogelijk zijn en dat hij de eerste 2 of 3 dagen extra waakzaam moet zijn tijdens het rijden.

CATEGORIE II

Categorie II.1: geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een lichte negatieve invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie II.2: geneesmiddelen die, op basis van experimentele gegevens, waarschijnlijk een matige invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie II.*: geneesmiddelen waarvan een ernstige invloed op de rijvaardigheid onwaarschijnlijk is. Vanwege een gebrek aan voldoende experimentele gegevens kan de mate van beïnvloeding (matig, licht of geen) echter nog niet worden vastgesteld. Moet beschouwd worden als een geneesmiddel categorie II.

Men moet de patiënt wijzen op de risico's verbonden aan het gebruik van het geneesmiddel en hem aanraden geen wagen te besturen de eerste dagen van de behandeling of tot het ogenblik dat hij zich bewust is van de effecten. Dit is eveneens de meest aangewezen houding bij een wijziging van posologie, van geneesmiddel of bij een associatie van geneesmiddelen.

CATEGORIE III

Categorie III: geneesmiddelen die, op basis van wetenschappelijke studies, waarschijnlijk een ernstige invloed op de rijvaardigheid kunnen veroorzaken

Categorie III*: geneesmiddelen waarvan op grond van hun farmacologisch profiel of op grond van een beperkt aantal studies wordt aangenomen dat ze een gevaarlijke rijvaardigheidsbeïnvloeding kunnen veroorzaken. Moet beschouwd worden als geneesmiddel categorie III.

Indien er geen alternatief bestaat voor de behandeling met een molecule van categorie III, moet men de patiënt aanraden geen wagen te besturen.

In elk geval (molecule van categorie I, II of III), moet de patiënt op de hoogte gebracht worden van de risico's die hij loop bij het gelijktijdig innemen van alcohol of andere geneesmiddelen (automedicatie).

3.4. Depressies en het besturen van een voertuig

Depressies geven vaak concentratie- en aandachtsproblemen. Patiënten hebben het er soms moeilijk mee om helder te denken en er treden fouten op in de verwerking van informatie. Typisch voor depressies zijn symptomen als verwardheid en psychomotorische achterstand. Andere factoren kunnen eveneens aan de oorsprong liggen van verkeersongevallen bij depressieve patiënten: angst, irritabiliteit, opwinding en een zekere mentale achterstand, vermoeidheid te wijten aan slapeloze nachten, alsook zwakte te wijten aan een onevenwichtige voeding. Bovendien heeft een depressieve patiënt geen objectieve kijk op zijn daden, zelfmoordpogingen zijn hiervan een duidelijke illustratie *(BIVV).*

3.5. Antidepressiva en het besturen van een voertuig

De ongewenste effecten van sommige antidepressiva kunnen in grote mate de cognitieve en motorische functies van de patiënt verstoren en zo de kans op verkeersongevallen vergroten. Dit is vooral het geval bij patiënten die niet positief reageren op de behandeling: verminderde prestaties zijn enerzijds aan de ziekte zelf, en anderzijds aan het geneesmiddel te wijten. Bij klinische verbetering treedt een verbetering van de cognitieve functies op.
Antidepressiva met een hoge sedatieve werking hebben een belangrijke antihistaminische werking zoals bv.: amitryptiline en doxepine. Desipramine en serotonine reuptake inhibitoren daarentegen hebben geen antihistamine effecten.
Het is een feit dat TCA's meer sedatie uitlokken dan recentere molecules zoals IMAO-A of SSRI. Ze zouden dus meer verantwoordelijk kunnen gesteld worden voor ongevallen thuis, op het werk of op de weg.
De voorspellende waarde van laboratoriumtesten (vooral bij eenmalige toediening bij gezonde vrijwilligers) is tamelijk zwak. De aanwezigheid van bevredigende epidemiologische gegevens laat daarenboven niet toe om de stelling te ondersteunen dat het vervangen van TCA's door de nieuwe geneesmiddelen het aantal verkeersongevallen van depressieve patiënten zou doen dalen.

ANTIDEPRESSIVA

- Min / Max categorie: II.1 / III

- Meest voorkomende categorie: II*

- Effecten met een invloed op de rijvaardigheid
  Sedatie, afhankelijk van de molecule: ernstig (amitryptiline, dosulepine, doxepine, mianserine, trazeodon, trimipramine) of matig (clomipramine, imipramine, maprotiline, nortriptyline), accomodatieproblemen, orthostatische hypotensie, toegenomen vermoeidheid, vertigo, excitatie, gedragsstoornissen, beven.
  Een adequate behandeling kan de aandacht en de psychomotorische coördinatie bij depressieve patiënten gunstig beïnvloeden. Bij een onaangepaste behandeling komt de verminderde bekwaamheid tot het uitvoeren van ingewikkelde taken als gevolg van het geneesmiddel bovenop de effecten van de ziekte zelf.

- Aanbevelingen
  Antidepressiva van de derde groep (citalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine en sertraline) hebben minder invloed op de rijvaardigheid. De patiënten wordt echter wel aangeraden na het starten van de behandeling minstens één week te wachten alvorens een wagen te besturen. Op die manier kan de patiënt en zijn omgeving het sedatief effect van het geneesmiddel inschatten.

> Patiënten moeten duidelijk gewezen worden op de risico's voor de rijvaardigheid bij inname van dit soort geneesmiddelen. Vooral bij het begin en bij wijziging van de posologie moet het besturen van een wagen vermeden worden tot op het ogenblik dat de rijvaardigheid terug optimaal is.

- Overzicht: antidepressiva

Therapeutische klasse	Actief bestanddeel	Categorie
Eerste groep		
Imipramine en derivaten	clomipramine	II.2
	desipramine	II*
	imipramine	II.2
	lofepramine	II*
	opipranol	II*
	trimipramine	II*
Amiptriptyline en derivaten	amitryptiline	III
	nortriptyline	II.2
Andere	dosulepine	II.2
	doxepine	II.2
Tweede groep	maprotiline	II.2
	melitraceen	II*
	mianserine	III
	trazodon	III
	viloxazine	II.1
Derde groep	citalopram	II.1
	fluoxetine	II.1
	fluvoxamine	II.1
	paroxetine	II.1
	sertraline	II.1
MAOI	fenelzine	II*
	moclobemide	II*

Referenties

Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. Psychological Medicine 2000;30:89-94.

American Psychiatric Association. Practice Guideline for the treatment of patients with major depression, 2000.

Anderson IM, Tomenson BM. Treatment discontinuation with selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants: a meta-analysis. BMJ 1995;310:1433-8.

Anderson IM. SSRI versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: a meta-analysis of efficacy and tolerability. Depression and Anxiety 1998;7:11-7.

Andreoli V, Caillard V, Deo R, Rybakowski J, Versiani M, Reboxetine, a new noradrenaline selective antidepressant, is at least as effective as fluoxetine in the treatment of depression. J Clin Psychopharmacol 2002;22:393-9.

Anoniem. Ontwenningsverschijnselen en convulsies na behandeling met venlafaxine. Folia Pharmacotherapeutica 1999;26:23-4.

Anoniem. Stoppen van een behandeling met antidepressiva. Folia Pharmacotherapeutica 2000;27:5-7.

Anoniem. Withdrawing patients from antidepressants. DTB 1999;37:49-52.

Anoniem. Beknopte handleiding bij de diagnostische criteria van de DSM-IV / vert. [uit het Engels]. Lisse: Swets en Zeitlinger b.v. 1994.

Anoniem. Reboxetine - another new antidepressant. DTB 1998; 36:86-8.

Anoniem. Sint-Janskruid als antidepressivum: Stand van zaken. Folia Pharmacotherapeutica 2001;28:100-1.

Arpino C, Da Cas R, Donini G, Pasquini P, Raschetti R, Traversa G. Use and misuse of antidepressant drugs in a random sample of the population of Rome, Italy. Acta Psychiatr Scand 1995;92:7-9.

Beasly CM, Dornseif BE, Bosomworth JC. Fluoxetine and suicide: a meta-analysis of controlled trials of treatment for depression. BMJ 1991;303:685-92.

BIVV : Invloed van geneesmiddelen op de rijvaardigheid: literatuurstudie. Brussel 1999.

BNF 44. British National Formulary. www.bnf.org

Bollini P, Pampallona S, Tibaldi G, Kupelnick B, Munizza C. Effectiveness of antidepressants. Meta-analysis of dose-effect relationships in randomised clinical trials. Br J Psychiatry 1999;174:297-303.

Bosch TM, van der Werf TS, Uges DR, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Tulleken JE, Zijlstra JG. Antidepressant self-poisoning and ICU admissions in a University Hospital in the Netherlands. Pharm World Sci 2000;22:92-5.

Braconnier A, Le Coent R, Cohen D. Paroxetine versus clomipramine in adolescents with severe major depression: a double-blind, randomized, multicenter trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2003;42:22-9.

Brown SL, Salive ME, Guralnik JM, Pahor M, Chapman DP, Blazer D. Antidepressant use in the elderly: association with demographic characteristics, health-related factors and health care utilisation. J Clin Epidemiol 1995;48:445-53.

Browne G, Steiner M, Roberts J, Gafni A, Byrne C, Dunn E, Bell B, Mills M, Chalklin L, Wallik D, Kramer J. Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6-month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. J Affect Disord 2002;68:317-30.

Brueren MM, Van Gestel H, van Lierop M, Petri H. Hoe depressief zijn patiënten die door de huisarts een antidepressivum krijgen voorgeschreven? Huisarts Wet 1995;38:304-6.

Clinical Evidence. A compendium of the best available evidence for effective health care. BMJ Publishing Group. Issue 8. December 2002.

CSM/MCA. In focus: SSRIs. Current problems in pharmacovigilance 2000;26:11-2.

Daems W. Depressie in Europa: pijnlijke verschillen. Eos 1998;7:62-5.

D'Arcy PF, Griffin JP. Interactions with drugs used in the treatment of depressive illness. Adverse Drug React Toxicol Rev 1995;14:211-31.

De Abajo FJ, Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin-reuptake inhibitors and upper gastro-intestinal bleeding : population based case-control-study. BMJ 2000;319:1106-9.

De Maeseneer J, Reginster-Haneuse G. Getrouwheid van de patiënten en de continuïteit van de zorg in relatie met medische consumptie en morbiditeit. Interimrapport 1996.

DeRubeis RJ, Gelfand LA, Tang TZ et al. Medications versus cognitive behaviour therapy for severely depressed outpatients: meta-analysis of four randomised comparisons. Am J Psychiatry 1999;156:1007-13.

Edwards JG. Depression, antidepressants and accidents: pharmacological concerns need epidemiological elucidation. BMJ 1995;311:887-8.

Egberts AC, Leufkens HG, Hofman A, Hoes AW. Incidence of antidepressant drug use in older adults and association with chronic diseases: The Rotterdam Study. International Clinical Pharmacology 1997;12:217-23.

Emslie G, Heiligenstein J, Wagner K, Hoog S, Ernest D, Brown E, Nilsson M, Jacobson J. Fluoxetine for acute treatment of depression in children and adolescents: a placebo-controlled, randomized clinical trial. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2002;41:1205-15.

Ernst E. Second thoughts about safety of St John's Wort. Lancet 2000;354:2014-5.

Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ et al. Diffferential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Arch Gen Psychiatry 1992;49:802-8.

Farmacotherapeutisch Kompas 2003. Amstelveen, Centrale Medisch Pharmaceutische Commissie van de Ziekenfondsraad.

Fishbain D. Evidence based data on pain relief with antidepressants. Ann Med 2000;32:305-16.

Furukawa TA, Streiner DL, Young LT. Antidepressants and benzodiazepines for major depression. The Cochrane Library issue 3, 2001. Oxford, Update Software.

Furukawa T, McGuire H, Barbui C. Meta-analysis of effects and side-effects of low dosage tricyclic antidepressants in depression : systematic review. BMJ 2002;325:991-5.

Gale C, Oakley-Browne. Generalised anxiety order. Clin Evid 2002;8:974-90.

Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2003. Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie. Update www.bcfi.be

Geddes JR, Freemantle N, Mason J et al. SSRI's versus alternative antidepressants in depressive disorders (Cochrane Review). In: The Cochrane library issue 4, 1999. Oxford: Update software.

Geneesmiddelen Bulletin. Mirtazapine (Remeron®): nuancering gewenst. Juni 1999.

Gerson S, Belin TR, Kaufman et al. Pharmacological and psychological treatments for depressed older patients: a meta-analysis and overview of recent findings. Harvard Review of Psychiatry 1999;7:1-28.

Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M et al. A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. Journal of Affective Disorders 1998;49:59-72.

Greenberg RP, Bornstein RF, Greenberg MD, Fisher S. A meta-analysis of antidepressant outcome under blinder conditions. J Consult Clin Psychol 1992;664-9.

Gregor KJ, Hylan TR, van Dijck PC, Sier F, Quick R, Kleintjens HT, Kloppenburg T, Young CH. Outpatient antidepressant utilisation in a Dutch sick fund. Am J Man Care 1998;4:1150-60.

Guelfi JD, Falissard B, Lellouch J. Prescrit-on trop d'antidépresseurs en France? La Presse Médicale 1998 ;27:2126-8.

Haddad P Antidepressant discontinuation syndromes: clinical relevance, prevention and management. Drug Safety 2001;24(3):183-97.

Haddad P, Lejoyeux M, Young A. Antidepressant discontinuation reactions are preventable and simple to treat. BMJ 1998;316:1105-6.

Hazell P, O'Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.

Healy D. Commentary: Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebos. Brit J Psychiatry 1998;172:232-4.

Herings RM. Geneesmiddelen als determinant van ongevallen, Universiteit Utrecht 1994.

Het doelmatig gebruik van antidepressiva: teksten van de deskundigen. Consensusvergadering Brussel, 14 maart 2000.

Heyrman J. Depressie en antidepressiva in de eerstelijnszorg. Aandacht voor de eigen epidemiologie en diagnostiek van depressie binnen de huisartsgeneeskunde.
Consensusconferentie Brussel, 14 maart 2000.

Hindmarch I, Kimber S, Cockle SM. Abrupt and brief discontinuation of antidepressant treatment: effects on cognitive function and psychomotor performance. International Clinical Psychopharmacology 2000;15:305-18.

Hippisley-Cox J, Pringle M, Hammersley V, Crown N, Wynn A, Meal A, Coupland C. Antidepressants as risk factor for ischaemic heart disease: case-control study in primary care. BMJ 2001;323:666-9.

Hotopf M, Hardy R, Lewis G. Discontinuation rates of SSRI's and tricyclic antidepressants: a meta-analysis and investigation of heterogeneity. Brit J Psychiatry 1997;170:120-7.

Hume AL, Barbour MM, lapane KL, Carleton RA. Is antidepressant use changing ? Prevalence and clinical correlates in two New England communities. Pharmacotherapy 1995;15:78-84.

Hunter J. Adverse reactions to drugs used in mental health. Adverse Drug React Bull 2003;219:839-42.

Hypericum Depression Trial Study Group. Effect of Hypericum perforatum (St John's Wort) in Major Depressive Disorder. JAMA 2002;287:1807-14.

Joffe R, Sokolov S, Streiner D. Antidepressant treatment of depression: a meta-analysis. Canadian Journal Psychiatry 1996;613-6.

Kampman M, Keijsers G, Hoogduin C, Hendriks G. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the effects of adjunctive paroxetine in panic disorder patients unsuccessfully treated with cognitive-behavioral therapy alone. J Clin psychiatry 2002;63:772-7.

Keller M et al. Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. J Am Ac Child Adolesc Psychiatry 2001;40:762-72.

Kim HL, Streltzer J, Goebert D. St John's wort for depression: a meta-analysis of well-defined clinical trials. J Nerv Ment Dis 1999;187:532-8.Klysner R, Bent-Hansen J, Hansen H, Lunde M, Pleidrup E, Loldrup Poulsen D, Andersen M, Hopfner Petersen H. Efficacy of citalopram in the prevention of recurrent depression in elderly patients: placebo-controlled study of maintenance therapy. Br J Psychiatry 2002;181:29-35

Kokcis J, Schatzberg A, Rush J, Klein D, Howland R, Gniwesch L, Davis S, Harrison W. Psychosocial outcomes following long-term, double-blind treatment of chronic depression with sertraline vs placebo. Arch Gen Psychiatry 2002;59:723-8.

Kumar S, Brown MO. Panic disorder. Clin Evid 2001:6:763-8.

La Revue Prescrire. Nouveautés : paroxetine. 1997 ;17(171) :153-5.

La Revue Prescrire. Venlafaxine, un antidépresseur en plus, sans 'plus'. 1998 ;183 :253-6.

La Revue Prescrire. Prescription et consommation des antidépresseurs. 1999 ;19 (194) :302.

La Revue Prescrire. Antidépresseurs et syndrome de sévrage. 2000;20 (208) :516.

La Revue Prescrire. Venlafaxine et anxiété générale. 2001 ;21(217) :325-9.

La Revue Prescrire. Paroxétine dans l'anxiété généralisée : une efficacité trop incertaine. 2003 ;23(239) :328-31.

Lenze E, Dew M, Mazumdar S, Begley A, Cornes C, Miller M, Imber S, Frank E, Kupfer D, Reynolds C. Combined pharmacotherapy and psychotherapy as maintenance treatment for late-life depression: effects on social adjustment. Am J Psych 2002;159:466-8.

Lepine JP, Gastpar M, Mendlewicz J, Tylee A. Depression in the community: the first pan-european study DEPRES (Depression Research in European Society). Int Clin Psychopharmacol 1997;12:19-29.

Lima MS, Moncrieff J. Drugs versus placebo for dysthymia. The Cochrane Library Issue 4, 2001, Oxford. Update Software.

Linde K, Mulrow CD. St John's wort for depression. In: the Cochrane Library Issue 4, 1999, Oxford. Update Software.

Liu B, Anderson G, Mittmann N. Use of selective serotonin reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. Lancet 1998;351:1303-7.

Loonen A, Peer PGM, Zwanikken GJ. Continuation and maintenance therapy with antidepressive agents. Meta-analysis of research. Pharmaceutisch Weekblad Scientific Edition 1991;13:167-75.

Lynch ME. Antidepressants as analgesics: a review of randomized controlled trials. J Psychiatry Neurosci 2001;26:30-6.

MacGillivray S, Arroll B, Hatcher S, Ogston S, Reid I, Sullivan F, Williams B, Crombie I. Efficacy and tolerability of selective serotonin reuptake inhibitors compared with tricyclic antidepressants in depression treated in primary care: systematic review and meta-analysis. BMJ 2003;326:1014-7.

Magrini M, Vaccheri A, Parma E, D'Alessandro R, Bottini A, Occhionero M, Montanaro N. Use of benzodiazepines in the Italian general population : prevalence, patterns of use and risk factors for use. Eur J Clin Pharmacol 1996;50:19-25.

Mamdani MM, Parikh SV, Austin PC, Upshur RE. Use of antidepressants among elderly subjects: trends and contributing factors. Am J Psychiatry 2000;157:360-7.

Martindale. The complete Drug Reference. Thirty-third edition. The Pharmaceutical Press, London.

McManus P, Mant A, Mitchell PB, Montgomery WS, Marley J, Auland ME. Recent trends in the use of antidepressant drugs in Australia, 1990-1998. MJA 2000;173:458-61.

McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropatic pain. Pain 1996;68:217-27

Medawar C. The antidepressant web: marketing depression and making medicines work. International Journal of risk & safety in medicine 1997;10:75-126.

Menting JEA, Honig A, Verhey FRJ, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) in the treatment of elderly depressed patients: a qualitative analysis of the literature on their efficacy and side-effects. International Clinical Psychopharmacology 1996;11:165-75.

Michelson D, Fava M, Amsterdam J. Interruption of selective serotonin reuptake inhibitor treatment: double-blind, placebo-controlled trial. Br J Psychiatry 2000;176:363-8.

Mitchell PB, Mitchell MS. The management of depression Part 2. Australian Family Physician 1994;23:1771-81.

Mittman N, Herrmann N, Einarson TR, et al. The efficacy, safety and tolerability of antidepressants in late-life depression: a meta-analysis. Journal Affective Disorders 1997;46:191-217.

Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Meta-analysis of trials comparing antidepressants with active placebo. Brit J Psychiatry 1998;172:227-31.

Montgomery SA, Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis. International Clinical Psychopharmacology 1995;9:33-40.

Mulrow CD, Williams JW, Trivedi M, Chiquette E, Aguilar C, Cornell JE. Treatment of depression - newer pharmacotherapies. Evidence Report/Technology Assessment, AHCPR Publication No.99-E014, February 1999.

Mynors-Wallis LM,Gath DH, Lloyd-Thomas AR et al. Randomised controlled trial comparing problem solving treatment with amitriptyline and placebo for major depression in primary care. BMJ 1995;310:441-5.

Ohayon MM, Lader MH. Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy, and the United Kingdom. J Clin Psychiatry 2002;63:817-25.

Pariente P, Lépine JP, Lellouch J. Self-reported psychotropic drug use and associated factors in a French community sample. Psychological Medecine 1992;22:181-90.

Perlis R, Nierenberg A, Alpert J, Pava J, Matthews J, Buchin J, Sickinger A, Fava M. Effects of adding cognitive therapy to fluoxetine dose increase on risk of relapse and residual depressive symptoms in continuation treatment of major depressive disorder. J Clin Psychopharmacol 2002;22:474-80.

Projekt Farmaka. Onafhankelijke informatie over geneesmiddelen. Gent, 1999.

Quick RF, Kleintjens HT, Hylan TR. Prescriptiepatronen van antidepressiva in de huisartsen praktijk. Pharmaceutisch weekblad 133;29:1078-85.

Reimherr F, Amsterdam JD, Quitkin FM et al. Optimal length of continuation therapy in depression: a prospective assessment during long-term fluoxetine treatment. Am J Psychiatry 1998;155:1247-53.

Riedel-Heller SG, Matschinger H, Schork A, Angermeyer MC. The utilization of antidepressants in community-dwelling and institutionalised elderly – results from a representative survey in Germany. Pharmacopsychiatry 2001;34:6-12.

RIZIV. Het doelmatig gebruik van antidepressiva: Systematisch onderzoek naar de beschikbare gegevens in de wetenschappelijke literatuur (Projekt Farmaka). Consensusvergadering 14 maart 2000. Brussel.

Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL. Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomised clinical trial. Biol Psychiatry 1998;44:77-87.

Rosholm JU, Andersen M, Gram LF. Are there differences in the use of selective serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants? A prescription database study. Eur J Clin Pharmacol 2001;56:923-9.

Rouillon F, Blachier C, Dreyfus JP, Bouhassira M, Allicar MP. Etude pharmaco-épidémiologique de la consommation des antidépresseurs en population générale. L'Encéphale 1996 ;Sp I :39-48.

Ruijs CD, Van der Burg-van Walsum M, De Melker RA. Wat verklaart de onderdiagnostiek van depressie in de eerste lijn? Huisarts Wet 1999;42(1):22-5.

Schirm E , Tobi H, Zito JM, de Jong-van den Berg LT. Psychotropic medication in children: a study from the Netherlands. Pedfiatrics 2001;108:25.

Schweitzer I, Maguire K. Stopping antidepressants. Australian Prescriber 2001;24:13-5.

Shaw K, Turner J, Del Mar C. Tryptophan and 5-Hydroxytryptophan for depression (Cochrane review). In: the Cochrane Library, Issue 3, 2001. Oxford: Update Software.

Smith W, Glaudin V, Painter J, Is extended clonazepam cotherapy of fluoxetine effective for outpatients with major depression? J Affect Disord 2002;70:251-9.

Song F, Freemantle N, Sheldon TA, et al. Selective serotonine reuptake inhibitors: a meta-analysis of efficacy and acceptability. BMJ 1993;306:683-7.

Soomro GM. Obsessive compulsive disorder. Clin Evid 2002;8:991-1002.

Sorensen L, Foldspang A, Gulmann NC, Munk-Jorgensen P. Determinants for the use of psychotropics among nursing home residents. Int J Geriatr Psychiatry 2001;16:147-54.

Spitzer RL, Kroenke K, Linzer M, et al. Health-related quality of life in primary care patients with mental disorders. Results from the PRIME-MD 1000 study. JAMA 1995; 274:1511-7.

Steffens DC, Krishnan KR, Helms MJ. Are SSRIs better than TCAs? Comparison of SSRIs and TCAs: a meta-analysis. Depression Anxiety 1997;6:10-18.

Terluin B, Van der Meer K. Hoe valide zijn de diagnosen ernstige en milde depressie? Huisarts Wet 1995;38(7):307-9.

Thapa PB, Gideon P, Cost TW, Milam AB, Ray WA. Antidepressants and the risk of falls among nursing home residents. N Engl J Med 1998;339:875-82.

Thase ME, Greenhouse JB, Frank E et al. Treatment of major depression with psychotherapy or psychotherapy-pharmacotherapy combinations. Arch Gen Psychiatry 1997;54:1009-15.

Tiller JW. Medicinal mishaps: serotonin states. Australian Prescriber 1998;21:63.

Trindade E, Menon D. Selective serotonine reuptake inhibitors (SSRI) for major depression. Part I. Evaluation of the clinical literature. Canadian Coordinating Office for Health Technology Asssessment, Ottawa. Aug rep 3E, 1997.

van Broekhoven F, Kan C, Zitman F. Dependence potential of antidepressants compared to benzodiazepines. Prog Neuropsychopharmacol 2002;26:939-43.

Van de Brink G. Antidepressiva: het bos en de bomen. Pharm Weekbl 1996;131:337-57.

van Marwijck HW, Bijl D, Adèr HJ, de Haan M. Antidepressant prescription for depression in general practice in the Netherlands. Pharm World Sci 2001;23:46-9.

Van Marwijk HWJ, Grundmeijer HGLM, Breuren MM, et al. NHG-Standaard Depressie. Huisarts Wet 1994;37:482-90.

Van Walraeven C, Mamdani MM, Wells PS, Williams JI. Inhibition of serotonin reuptake by antidepressants and upper gastrointestinal bleeding in elderly patients: retrospective cohort study. BMJ 2001;323:655-8.

Veeninga AT, Van Rijn OJ, Burgers JS. Voorschrijven van antidepressiva in de huisartspraktijk. Huisarts Wet 1999;42:112-4.

Viguera A, Baldessarini RJ, Friedberg J et al. Discontinuing antidepressant treatment in major depression. Harv Rev Psychiatry 1998;5:293-306.

Wells KB, Katon W, Rogers B, Camp P. Use of minor tranquilizers and antidepressant medications by depressed outpatients: results from the medical outcomes study. Am J Psychiatry 1994;151:694-700.

Wexler BE, Ciccetti DV. The outpatient treatment of depression. Implications of outcome research for clinical practice. J Nerv Ment Dis 1992;180:277-86.

Wilkinson G, Balestrieri M, Ruggeri M, Bellantuono C. Meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of antidepressants and benzodiazepines for patients with panic disorders. Psychological Medicine 1991;21:991-8.

Wilson K, Mottram P, Sivanranthan A, Nightingale A. Antidepressants versus placebo for the depressed elderly (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update software.

Bijlage 1. Indeling antidepressiva *(www.bcfi.be mei 2003)*

1. Tricyclische en aanverwante antidepressiva + selectieve serotonine-heropnameremmers

Op basis van structuur en werkingsmechanisme worden deze stoffen meestal ingedeeld in drie groepen. De stoffen van de eerste groep hebben een tricyclische structuur, deze van de tweede en derde groep niet. Op enkele uitzonderingen na remmen stoffen van de eerste en de tweede groep in variabele mate de heropname van zowel noradrenaline als serotonine; reboxetine (Edronax) is een zuivere noradrenaline-heropnameremmer.
Stoffen van de derde groep zijn meer selectieve serotonine-heropname-remmers (SSRI's).

- Eerste groep:

stofnaam	merknaam	
clomipraminehydrochloride	Anafranil®	
desipraminehydrochloride	Pertofran®	
imipraminehydrochloride	Tofranil®	imipramine en derivaten
amitryptiline	Redomex®	
amitriptilinehydrochloride	Tryptizol®	amitryptiline en derivaten
nortriptyline	Nortrilen®	
dosulepinehydrochloride	Prothiaden®	
doxepine	Sinequan®	andere

- Tweede groep :

flupentixol	Deanxit® (= neurolepticum + melitracen =TCA)
melitracen	Dixeran® (=TCA)
reboxetine	Edronax® (= selectieve noradrenaline-heropname remmer)
venlafaxine	Efexor® (= serotonine+noradrenaline reuptake inhibitor = SNRI)
mianserinehydrochloride	Lerivon® (niet tricyclisch, verhoogt omzetting noradrenaline)
maprotilinehydrochloride	Ludiomil® (: sterk verwant aan de TCA's)
mirtazapine	Remergon® (: niet tricyclisch, verhoogt concentratie noradrenaline en serotonine)
trazodonhydrochloride	Trazolan® (: niet tri-of tetracyclisch, sederend)
viloxazine	Vivalan® (: bicyclisch antidepressivum)

- Derde groep: SSRI's (selectieve serotonine-reuptake inhibitor)

citalopramhydrobromide	Cipramil®
	Citalopram EG®
	Citalopram-Ratiopharm®
escacitalopram	Sipralexa®
fluoxetine	Docfluoxetine®
	Fluox®
	Fluoxemed®
	Fluoxephar®
	Fluoxetine BC®
	Fluoxetine EG®
	Fluoxetop®
	Fluoxone®
	Fontex®
	Merck-fluoxetine®
	Prosimed®
	Prozac®
fluvoxaminemaleaat	Dumirox®
	Floxyfral®
	Fluvoxamine BC®
	Fluvoxamine EG®
paroxetine	Aropax®
	Seroxat®
sertraline	Serlain®

2. Mono-amine-oxidase-inhibitoren

moclobemide	Aurorix® (selectieve en reversibele remmer van MOA-A)
	Merck-moclobemide®
	Moclobemide bexal®
fenelzine	Nardelzine® (niet-selectieve en irreversibele remmer van MOA-A en MOA-B, het inhibeert ook andere enzymen)

3. Lithiumzouten

lithiumcarbonaat	Camcolit®
	Maniprex®
	Priadel®

Bijlage 2. Bijlage bij Hoofdstuk 1, Werkingsmechanisme antidepressiva

- De TCA's, SSRI's, nefazodon (niet in België) en trazodon (Trazolan®) remmen de heropname van voornamelijk noradrenaline (NA) en/of serotonine (HT) in de synapsspleet *(Farmacotherapeutisch Kompas).*

- De MAO-remmers (mono-amine-oxydase remmers) remmen de afbraak van oa. noradrenaline en serotonine. MAO is een enzym in de mitochondriën, dat zorgt voor de afbraak van diverse aminen. De klassieke MAO-remmers zoals fenelzine (Nardelzine®) remmen niet-selectief zowel MAO-A als MOA-B op irreversibele wijze , waardoor het na staken van de behandeling één tot vier weken duurt voordat de MAO-activiteit weer op het normale niveau is.
  MOA-A richt zich vooral op de afbraak van serotonine, noradrenaline en adrenaline. Tyramine en dopamine worden zowel door MAO-A als door MAO-B afgebroken *(Farmacotherapeutisch Kompas).*
  Moclobemide (Aurorix®) is een reversibele en selectieve remmer van MOA-A met mogelijk minder ongewenste effecten en interacties *(Gecommentarieerd Geneesmiddelen Repertorium 2001).*

- Nefazodon (niet in België), trazodon (Trazolan®) vooral in lage dosering, mianserine (Lerivon®) en mirtazapine (Remergon®) blokkeren postsynaptisch de 5-HT2-receptor (5-HT_{2A} en 5-HT $_{2C}$); dit zou leiden tot een selectieve stimulatie van de postsynaptische 5-HT_{1A} receptor. Wat de effecten op de 5-HT-receptoren echter betekenen voor de antidepressieve werking is onduidelijk . Mogelijks speelt het een rol bij het bijwerkingenprofiel *(Farmacotherapeutisch Kompas).*

- Mianserine (Lerivon®) en het chemisch verwante mirtazapine (Remergon®) bezitten naast een serotonineblokkerende, een presynaptische α_2 blokkerende werking. Trazodon, mianserine en mirtazapine zorgen via de α_2-blokkade voor een grotere beschikbaarheid van de transmitters noradrenaline en ook serotonine in de synapsspleet *(Farmacotherapeutisch Kompas).*

Klasse	**Voornaamste farmacologische werking**
TCA's	**(+)** Remmen van de heropname van noradrenaline en serotonine **(-)** Hebben ook affiniteit voor een aantal centrale receptoren: -blokkeren muscarine cholinerge receptoren→anticholinerge bijwerkingen (droge mond, constipatie,…) -α-1-adrenerge blokkade→orthostatische hypotensie en sedatie
SSRI's	**(+)** Selectief remmen van de heropname van serotonine **(-)** hebben geen affiniteit voor adrenerge, cholinerge of histaminerge receptoren→ niet de ongewenste effecten eigen aan TCA's
Reversibele type A selectieve monoamine oxidase inhibitor (RIMA): moclobemide	Reversibele inhibitie van MAO-A
Tetracylisch: mianserine	**(+)** Blokkeren van de presynaptische adrenerge en de postsynaptische serotonerge receptoren **(-)** -potent histamine antagonist -sedatief
Irreversibele niet-selectieve monoamine oxydase inhibitoren: fenelzine	Irreversibele inhibitie van MOA-A en MAO-B

(Mitchell PB, Mitchell MS. The management of depression, Australian Family Physician 1994;23(9):1771-81)

Onderlinge verschillen in de mate waarin de beschikbaarheid van de diverse neurotransmitters is toegenomen, zijn tot nu toe niet klinisch relevant gebleken voor de antidepressieve werking: er zijn geen klinisch significante verschillen in werkzaamheid en evenmin kan op voorhand worden aangegeven welke depressieve patiënt beter reageert op een overwegend serotonerg of noradrenerg werkend antidepressivum. Patiënten met een lage concentratie serotoninemetaboliet in de cerebrospinale vloeistof reageren niet beter op serotonineheropnameremming. Vooralsnog zijn biochemische indicatoren onbetrouwbaar. Alleen voor een anxyolitisch effect lijkt vermelding van een serotonerg werkingsmechanisme zinvol.

De heropnameremming treedt direct op, terwijl het antidepressief effect pas na een aantal weken naar voren komt. Men veronderstelt dat postsynaptische receptormodificatie in belangrijke mate verantwoordelijk is voor de antidepressieve werking bij langdurige toediening. Op de lange termijn neemt het aantal 5-HT-2 receptoren af en in veel gevallen ook het aantal presynaptische α_2-adrenerge autoreceptoren en postsynaptische β_2- en α_1 – receptoren (downregulatie). (bron: FT Kompas).